Année 1972 *N°*

FACULTE DE MEDECINE PARIS-OUEST

28

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Alfred SAILLON

NE LE 13 AVRIL 1944 A HAIFA

Préseniée et soutenue publiquement le 1972

ENCEPHALITES HERPETIQUES SUPPOSEES

SIMILITUDES ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES

DANS TROIS OBSERVATIONS.

PRESIDENT : MONSIEUR FRITEL, PROFESSEUR.

Editions de l'AGEMP

8, rue Dante-PARIS Ve

Année 1972 *N°*

FACULTE DE MEDECINE PARIS-OUEST

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Alfred SAILLON

NE LE 13 AVRIL 1944 A HAIFA

Préseniée et soutenue publiquement le 1972

ENCEPHALITES HERPETIQUES SUPPOSEES SIMILITUDES ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES DANS TROIS OBSERVATIONS.

PRESIDENT : MONSIEUR FRITEL, PROFESSEUR.

Editions de l'AGEMP

8, rue Dante-PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A la mémoire de mon Père.

A la mémoire de mon Père.

A Monsieur le Professeur FRITEL

Chef de Service à l'Hôpital Ambroise Paré

qui a bien voulu me faire l'honneur de présider cette thèse.

A Monsieur le Professeur FAIVRE

Chef de Service à l'Hôpital Ambroise Paré

qui a bien voulu me faire l'honneur de
présider cette thèse.

A Madame le Docteur G. ARFEL

Directeur adjoint du Laboratoire de Neuro-physiologie
à l'INSERM

Chef du Laboratoire d'EEG au CMC FOCH

Toute ma gratitude pour son immense contribution à cet ouvrage et pour la confiance qu'elle a bien voulu m'accorder en m'admettant comme collaborateur dans son équipe.

A Madame le Docteur G. ARPEL

Directeur adjoint du Laboratoire de Neuro-physiologie
à l'INSERM

Chef du Laboratoire d'ERE au CNC TOCE

Toute ma gratitude pour son immense contribution à cet ouvrage et pour la confiance qu'elle a bien voulu m'accorder en m'admettant comme collaborateur dans son équipe.

A Monsieur le Professeur S. BRION

Chef du service de Neuro-psychiatrie de l'Hôpital de Versailles .

Chef du Laboratoire d'Anatomo-pathologie à l'INSERM

En reconnaissance de la qualité de son enseignement et pour les fonctions qu'il a bien voulu me confier dans son service.

En témoignage de mon admiration pour un grand maître.

A Monsieur le Docteur GUERIN

Assistant

qui sait rendre le service si accueillant.

En remerciement à

Monsieur le Professeur Agrégé LUBETZKI

Chef de service à l'Hôpital Ambroise Paré

pour l'accueil amical et attachant
qu'il m'a réservé à la "Policlinique".

I N T R O D U C T I O N

En 1955, VAN BOGAERT, RADERMECKER, et DEVOS définissent comme entité anatomo-clinique l'"ENCEPHALITE AIGUE NECROSANTE" (assimilable, en fait, à l'Encéphalite aiguë polioclastique décrite par GREENFIELD en 1950). Cette première publication fait mention d'un cas avec Electroencéphalogramme (E.E.G.), chez lequel sont observées des "pointes-ondes lentes atypiques" ; la notion de formes "répétitives" sera précisée un an plus tard par RADERMECKER (1956).

La formule anatomique de cette affection (l'importance extensive des nécroses, leurs localisations préférentielles, notamment rhinencéphaliques) et la présence d'inclusions intranucléaires en font, aujourd'hui, une réalité nosologique incontestée.

Cliniquement, il s'agit d'un tableau de méningo-encéphalite, associant à un syndrome méningé, des troubles neurologiques et psychiques, avec crises convulsives et hyperthermie majeure.

L'évolution, le plus souvent, est mortelle en moins de trois semaines.

Les multiples observations apparues dans la littérature depuis 1955, montrent comment ENCEPHALITE AIGUE NECROSANTE (E.A.N.) et ENCEPHALITE HERPETIQUE (E.H.) se sont, peu à peu, confondues. L'analogie était largement pressentie dans le travail original de VAN BOGAERT et coll. ; elle s'est ultérieurement confirmée (BRIHAYE, 1959). En 1969, RAPPEL et BRIHAYE mentionnent "que plus de 200 cas" d'E.A.N. sont recensés dans les publications mondiales, avec un pourcentage croissant d'étiologie herpétique. L'HERPES SIMPLEX HOMINIS est, en tout cas, le seul agent viral dont la responsabilité ait pu être prouvée dans le déclenchement de cette affection. La méningo-encéphalite nécrosante herpétique (E.N.H.) est, actuellement, la plus fréquence des encéphalites virales aiguës.

. En 1941, existait déjà une abondante littérature suspectant le virus HERPES SIMPLEX, comme agent étiologique de certaines encéphalites humaines ; mais c'est seulement alors, que SMITH et Coll. isolent le virus pour la première fois à partir du cerveau d'un nouveau-né de quatre semaines mort d'encéphalite aiguë, et chez lequel étaient observées, par ailleurs, des inclusions intranucléaires du type A. COWDRY.

. Une deuxième forme d'atteinte du Système Nerveux Central (S.N.C.) par l'HERPES SIMPLEX correspond à la Méningite herpétique lymphocytaire; sa fréquence est difficile à connaître, car la bénignité du tableau clinique et de l'évolution fait que l'étiologie en est rarement recherchée. C'est AMSTRONG qui, en 1943, isola pour la première fois, le virus dans le liquide céphalo-rachidien (L.C.R.).

. La troisième forme d'impact du virus herpétique sur le S.N.C. s'insère dans le cadre plus large de la "Polyviscérite du Nouveau-Né" ; il s'agit d'une primo-infection mortelle avec atteinte du foie, des reins, des surrénales, etc..., et dans laquelle l'implication du SNC est souvent modérée , comparativement à la grande dissémination des lésions.

ooOoo

Nous avons réuni trois observations comportant divers arguments fortement suggestifs d'E.N.H. Notre intention est de la décrire, en insistant sur les particularités présentées par l'électroencéphalogramme (E.E.G.) de ces patients, afin de dégager la contribution éventuelle de cet examen dans des cas ultérieurs.

Auparavant, seront évoquées les composantes essentielles de l'E.N.H., les perspectives thérapeutiques et certains des éléments du diagnostic.

PREMIERE PARTIE

-:-:-:-:-:-:-:-

Rétrospective basée sur les observations de la littérature.

CHAPITRE I

Donnés cliniques

CHAPITRE II

Données anatomiques

CHAPITRE III

Données thérapeutiques

CHAPITRE IV

Méthodes de diagnostic

CHAPITRE V

Contribution de l'E.E.G.

CHAPITRE I : DONNEES CLINIQUES

Selon BERGOUIGNAN et coll. (1967), le tableau le plus fréquent est celui d'une méningo-encéphalite, d'évolution brève, en règle générale mortelle.

A/ Phase d'incubation difficile à préciser ; les prodromes comportent souvent 15 à 20 jours avant la période d'état, un malaise général à composante respiratoire ou digestive, l'impression d'un état grippal et, parfois, une angine rouge. Céphalées, myalgies, asthénie, insomnie et hyperthermie précèdent fréquemment le début de l'affection.

B/ Celui-ci peut être progressif, mais dans la majorité des cas, il est brutal : après un intervalle de plusieurs jours au cours desquels semblent se dissiper les premiers signes vagues ressentis par le patient, exacerbation aiguë de la maladie, avec élévation soudaire du niveau thermique.

Le tableau est alors dominé par :

- l'hyperthermie majeure (40°C), en plateau ;
- la confusion mentale ;
- des signes de localisation neurologique, essentiellement rattachés à la séméiologie temporale -crises convulsives, hallucinations olfactives et gustatives à caractère paroxystique- ;

. Les signes neurologiques sont inconstants dans la phase initiale ; lorsqu'ils existent, ils simulent, le plus souvent, une symptomatologie focale : monoplégies ou hémiplégies, signe de Babinski unilatéral unilatéral, aphasies, etc... Ainsi sont réalisées, des formes pseudo-tumorales, fréquentes, qui conduisent, heureusement, le sujet dans un service de neurochirurgie avec le diagnostic erroné de processus intra-crânien expansif - erreur de diagnostic souvent salutaire, comme nous le verrons ultérieurement, l'intervention exploratrice devenant un geste thérapeutique.

. Les signes méningés sont, le plus souevnt, discrets (céphalées, légère raideur à la nuque). Dans le L.C.R. pléiocytose variable (100 à 1200 cellules surtout lymphocytaires) hyperalbuminose modérée.

. La confusion mentale : c'est à la phase initiale de la période d'état que le syndrome confusionnel est le plus net, masqué ultérieurepar l'intensité croissante des troubles de la vigilance.

Le tableau est variable et rapidement modifié, avec impressions de dépersonnalisation, conduites inadaptées, bizarreries, fugues, agitation psycho-motrice ou, à l'inverse, prostration, onirisme intense, etc... (voir BESTEL, 1970). Le syndrome confusionnel, peut, selon VAN BOGAERT et coll. (1955) précéder tous les autres signes, de telle sorte que certains sujets sont orientés vers des services psychiatriques d'isolement.

. Les crises convulsives sont d'une grande fréquence : ainsi, 7 des 8 patients rapportés par J. St. MEYER et coll. (1970), en présentaient, de formes extrêmement variées : secousses de la face, mastications et "grimacements" crises cheiro-orales ; crises motrices focales, de caractère bravais-jacksonien plus ou moins élaboré ; myoclonies erratiques, sensibles, aux stimulations tactiles ou sonores, montrant une recrudescence sous l'influence de celles-ci ; crises de type temporale, etc...

Bien que des crises généralisées soient possibles, la prédominance des manifestations partielles peut, également, orienter le diagnostic vers la suspicion d'un processus intracrânien expansif -et, pourtant, l'association fréquente, chez un même patient, des diverses formes de manifestations convulsives, devrait suggérer rapidement, l'existence d'une atteinte multifocale-.

Le nombre et la durée des crises est variable ; elles peuvent devenir subintrantes, constituer un état de mal, au sein même duquel, plusieurs types d'expression peuvent se discerner.

. Les hallucinations sensorielles appartiennent à la sémiologie temporale : leur particularité est d'être paroxystiques ; la plupart sont des hallucinations olfactives (odeurs de verdure, peinture, encens, etc... ou sensations désagréables de "pourri", associées parfois à une anosmie objective) et des hallucinations gustatives (VAN BOGAERT et coll. 1955) ; plus rarement, il s'agit d'hallucinations auditives (musique) ou visuelles complexes (se trouver dans un bois au printemps).

. Les troubles de la vigilance peuvent être absents au début, mais ils apparaissent, le plus souvent, de façon précoce, simple somnolence évoluant vers l'installation plus ou moins rapide d'un état comateux.

C/ Période d'état

Elle est atteinte en quelques jours, mais parfois, aussi, d'emblée.

- L'hyperthermie est constante et reste à des niveaux élevés (40°C à 42°C).

- La gravité du tableau est conditionné par l'importance des signes d'hypertention intra-crânienne, ayant pour conséquence , la survenue de troubles végétatifs plus ou moins sévères, notamment cardio-respiratoires.

- Les signes déficitaires moteurs et sensitifs sont quasi-constants, mais très variables : réflexes ostéo-tendineux vifs ou abolis, symétriques ou asymétriques ; réflexe cutané plantaire en extension, de façon uni ou bilatérale ; amputations du champ visuel, souvent difficile à mettre en évidence...

- Le syndrome méningé est plutôt discret.

- Les manifestations comitiales restent abondantes, avec les mêmes caractères généraux que durant la phase initiale. Cependant, elles peuvent se transformer puis se réduire au cours de l'évolution et disparaître tout à fait, dans la période terminale.

- Les perturbations du niveau de vigilance ont évolué vers un coma de profondeur volontiers variable, admettant des fluctuations importantes.

L'élément essentiel de cette période d'état est donc l'hypertension intra-crânienne, avec des répercussions végétatives et le risque d'engagement cérébral.

D/ L'évolution

Elle est le plus souvent mortelle en quelques jours. Les complications pulmonaires, et, notamment, la surinfection, ne sont pas exceptionnelles. Il peut exister quelquefois une rémission transitoire de quelques heures avec normothermie, voire même hypothermie, puis survient la mort, soit par collapsus brutal, soit après une phase de coma profond hyperthermique, évoluant vers une paralysie bulbaire terminale.

BERGOUIGNAN et coll. (1967) dissocient :

- les formes neuro-chirurgicales, qui comportent des signes neurologiques en foyer, cautionnés par les examens complémentaires (E.E.G., examens de contraste). Le diagnostic d'abcès temporal, est souvent suspecté et conduuit à l'intervention dans le 1/15e des cas de la littérature. La lobectomie temporale, en réduisant les signes de compression cérébrale, peut être d'effet favorable ;

- les formes prolongées, avec persistance d'états confuso-démentiels plus ou moins graves, possibilité de syndrome apallique. La mort survient de façon brutale ou au terme d'une cachexie progressive.

- les formes curables, considérées, en 1967, comme exceptionnelles et grévées de lourdes séquelles : crises épileptiques avec composantes hallucinatoires de type temporal ; troubles de langage ; troubles mnésiques d'intensités diverses -à l'extrême, désoricatation temporo-spatiale, syndrome de KORSAKOW, états démentiels.

Il existe, donc, des possibilités de décès différés et même de survie. RADERMECKER et coll. en ont fait un premier recensement en 1962 ; ils signalaient entre autres, le cas d'ADAMS, BERGER et VAN BOGAERT (1959) concernant un homme de 65 ans mort d'embolie pulmonaire massive, 4 mois après le début d'une encéphalite herpétique qui semblait en voie de régression ; également, le cas d'un patient présenté par DODGE et CURE, en 1956, comme encéphalite de DAWSON et transféré dans la rubrique des Encéphalites herpétiques après sa mort, 4 ans 1/2 plus tard. La biopsie temporale pratiquée chez ce sujet lors de sa maladie initiale avait montré des nécroses inflammatoires corticales, avec inclusions intranucléaires du type A -COWDRY- sans qu'il y ait, d'ailleurs, d'autre preuve d'une étiologie herpétique.

RADERMECKER et coll. rapportent eux-mêmes (1962) une observation qui semble être la première E. N. A. ayant survécu à la maladie sans autres séquelles que des épisodes comitiaux de brève durée (sensations de vertige avec sentiment d'étrangeté, remontant des viscères, jusqu'à la gorge ; hallucinations visuelles) maîtrisées par l'association de barbituriques et d'hydantoïnes. Ce sujet, suspect d'abcès temporal, avait subi une lobectomie temporale inférieure.

La même année, cependant, RADERMECKER et Coll. (1962) insistent, à propos de 2 observations, sur les embûches du diagnostic : le tableau clinique peut comporter, aussi bien dans l'éclosion des symptômes que dans leur déroulement, des éléments inhabituels, imprécis. La symptoômatologie vraiment évocatrice n'est donc pas constante, et il convient de souligner le polymorphisme de l'affection.

CHAPITRE II : DONNEES ANATOMIQUES

La description anatomique apportée par VAN BOGAERT et coll. en 1955, représente à elle seule une entité suffisante pour définir l'E. N. A. C'est, essentiellement, à cette publication et aux travaux complémentaires de RADERMECKER (1956) que nous nous référons (Etudes macroscopiques et microscopie optique).

A/ Nature et topographie des lésions

1) Il s'agit d'une encéphalite à prédominance cortico-basale, temporo-hippocampique, comportant deux grands types d'altérations :

- des ramollissements nécrotiques, parfois hémorragiques, largement extensifs au niveau de l'hippocampe, de la circonvolution fusiforme, jusqu'à la partie médiane de la circonvolution temporale inférieure. Les régions temporo-hippocampiques sont atteintes des deux côtés, mais de façon asymétrique. Les lésions de nécrose inflammatoire impliquent surtout les couches corticales les plus superficielles, comme si l'invasion du parenchyme cérébral se faisait à partir des espaces méningés. Les régions atteintes sont recouvertes par une "marée" de lymphocytes et d'histiocytes. Les foyers débordent dans la substance blanche, en regard des zones corticales nécrosées.

La détérioration structurale touche, en outre, l'insula, la partie orbitaire de la première et de la deuxième circonvolutions frontales, la circonvolution calloso-marginale.

- des "infiltrations" de la substance grise (processus infiltratif à la fois glial et périvasculaire) : elles prédominent dans les régions temporales moyennes et supérieures, jusqu'à la frontale ascendante, et sont plus disséminées, ailleurs. Les infiltrations de la substance blanche sont surtout importantes dans la région ventrale du centre oval.

Les formules d'infiltrations périvasculaires sont les mêmes dans les méninges.

2) Des foyers accessoires, plus circonscrits, peuvent être trouvés à la convexité du cerveau, au niveau de F_1, de T_2, de T_3 et dans la région pariéto-angulaire.

Viennent ensuite, les lésions infiltratives et nodulaires disséminées dans la couche optique, le pallidum, l'hypothalamus et, à un moindre degré, dans le système strié.

Plus discrètes encore sont les lésions de la calotte ponto-pédonculaire et des noyaux plus ventraux du pont. Les lésions, enfin, sont très atténuées dans le noyau dentelé, le bulbe et le système olivaire.

Au total, l'aspect des nécroses inflammatoires et la forte prédominance temporo-hippocampique des zones lésionnelles constituent les particularités essentielles de la maladie. Elles sont devenues, au long des années, de plus en plus suggestives du diagnostic d'E. H.

B/ La microscopie optique révèle, par ailleurs, un autre fait d'importance majeure, même s'il n'est pas systématiquement retrouvé (voir, par exemple, discussion dans ADAMS et JENNETT, 1967) : la présence d'inclusions intranucléaires du type A-COWDRY-. Des inclusions de ce type existaient dans le cas princeps de SMITH et coll. (1941) ; elles ont été également rapportées par VAN BOGAERT et coll. (1955), sur des coupes étudiées par HAYMACKER. Il s'agit d'inclusions intranucléaires acidophiles, vues dans les cellules neuronales et l'oligodendroglie ; leur étude précise n'a été faite qu'ultérieurement, grâce à la microscopie électronique, comme il sera dit plus loin.

ooOoo

D'une part, nous avons brièvement décrit la formule clinique la plus classique signalant l'invasion du S.N.C. par le virus herpétique (sans que soient méconnus les cas aberrants) ; d'autre part, nous avons évoqué les désordres structuraux entraînés par cette affection.

Ainsi défini, le substratum anatomique de la maladie, nous allons rappeler les possibilités thérapeutiques, actuelles, avant d'aborder les méthodes de diagnostic.

CHAPITRE III : DONNEES THERAPEUTIQUES

Citons rapidement les traitements symptomatiques :

- anticonvulsivants ;
- antibiothérapie pour les infections intercurrentes et, notamment, pulmonaires ;
- l'assistance respiratoire et les soins intensifs ordinairement apportés à tout sujet en état de coma grave, hyperfébrile, etc...

Il existe deux traitements qui ne peuvent être vraiment qualifiés de spécifiques mais dont l'incidence bénfique n'est pas douteuse.

A/ Traitement chirurgical : volet de décompression simple ou associé à une lobectomie temporale, dont le but est d'obtenir la régression de l'hypertension intracrânienne. Rappelons que ce fut le traitement subi par le patient de DODGE et CURE (1956) ainsi que par celui de RADERMECKER et coll. (1962). D'autres (PIERCE et coll. 1964 ; WINTGENS et coll. 1966 ; MARSHALL, 1967 ; RAPPEL et BRIHAYE, 1969 ; etc...) confirment l'efficacité de ce geste thérapeutique. C'est dans ce sens que les formes à symptômes localisateurs de la maladie sont les moins défavorables, car elles conduisent le sujet en milieu neurochirurgical.

B/ En 1966, BREEDEN et coll. appliquèrent pour la première fois, l'IDOXURIDINE (5 iodo - 2' déoxy-rudine) anti DNA spécifique déjà utilisé en instillations dans le traitement des kératites herpétiques. L'article d'EVANS et coll. (1967) apporte une revue des travaux antérieurs faits sur l'IDOXURIDINE.

L'IDOXURIDINE fut expérimentée en 1963 par CALABRESI en cures intraveineuses chez des sujets atteints de cancers généralisés. Il préconisa son utilisation dans les atteintes virales sévères avec virus à DNA.

Anti-DNA spécifiques, la drogue agirait soit en inhibant la DNA polymérase, soit en provoquant, par son action anti-thymidine, la mutation du DNA tissulaire et viral.

(La 5-iodo - 2' - déoxyrudine est une thymidine dont le radical CH^3 est remplacé par un atome d'iode. Intégration dans la molécule DNA qui devient alors un faux DNA, d'où blocage de sa reduplication -ou bien : induction d'un RNA messager aberrant, incapable de synthétiser une nouvelle molécule de DNA.

Les effets secondaires sont biens connus : dépression de la lignée, granulocytaire et thrombocytaire, stomatites ; hépatomégalies, alopécies, etc.. ; si bien que la drogue ne doit être utilisée qu'à bon escient.

L'action spécifique de l'IDOXURIDINE sur l'HERPES SIMPLEX fut suggérée par CALABRESI, non seulement en raison de ses particularités biochimiques, mais aussi à cause des constatations faites sur les cancéreux traités : guérisons d'éruptions herpétiques et de zonas ; perte de l'immunité antivariolique acquise par la vaccination. Aux termes de son étude, CALABRESI concluait, que l'IDOXURIDINE était inefficace en cancérologie mais un excellent traitement antiherpétique.

Jusqu'ici, la dose thérapeutique efficace est peu codifiée ; selon les observations, elle se situe entre 300 et 500 mg.kg (dose totale), pour une durée de traitement variant de 4 à 10 jours.

Des observations de la littérature, se sont peu à peu dégagés, 25 à 30 % de cas avec survie, mais presque tous porteurs de lourdes séquelles d'où l'intérêt d'une chimiothérapie spécifique, visant à réduire leur gravité.

Dans le cas de BREEDEN et coll. (1966), association du geste chirurgical et de l'IDOXURIDINE ; celle-ci est appliquée le 5e jour de la maladie. La guérison est totale, sans signes résiduels.

En 1967, EVANS et coll. rapportent un deuxième cas traité par IDOXURIDINE ; dose totale de 500 mg/kg de poids, mais départ du traitement très tardif : une biopsie corticale avait été pratiquée le 46e jour de coma et l'IDOXURIDINE administrée 48 heures plus tard. La survie est obtenue mais au prix de graves séquelles.

BUCKLAY et MAC CALLUM (1967) : un cas traité le 11e jour, par l'association chirurgie-perfusion intracarotidienne unilatérale d'IDOXURIDINE. Survie ; séquelles sévères (mais la dose totale a été faible : 14 mg/kg de poids).

MARSHALL (1967) publie le 4e cas traité par IDOXURIDINE. Le début du traitement se situe 3 jours après l'apparition des premiers signes neurologiques et 48 heures après la décomposition chirurgicale. L'amélioration est manifeste après 36 heures de perfusions et, au 10e jour, la récupération est quasi-totale. Revu après plusieurs mois, le malade ne présentait qu'une légère apraxie de la main gauche.

BELLANTI et coll. (1968) rapportent 4 cas d'Encéphalites avec isolement du virus HERPES SIMPLEX à partir du tissu cérébral. Dans 3 cas, le prélèvement est fait post-mortem ; dans le 4e, il est obtenu par biopsie à l'aiguille in vivo, ce qui les détermine à traiter leur malade par IDOXURIDINE,

lequel traitement est institué le 14e jour de la maladie. La guérison a été complète, sans séquelles et sans que l'on ait eu recours à la décompression chirurgicale.

RAPPEL et BRIHAYE (1969) = 11 cas traités : 3 décès, 2 cas de séquelles graves, 6 évolutions favorables parmi lesquelles 4 sujets redevenus normaux ou subnormaux ; 5 des 6 patients franchement améliorés par IDOXURIDINE avaient subi une exérèse plus ou moins large du lobe temporal (chez ces sujets, prévalence d'une atteinte temporale droite).

NOLAN et coll. (1970) : ces auteurs ont étudié 13 cas d'E. H. ; 6 d'entre eux ont été traités par IDOXURIDINE dont 4 survies sans séquelles et deux décès chez des patients âgés de 57 et 62 ans. Parmi les 7 patients non traités : 4 survivants, 1 seul ayant des séquelles modérées, les autres plus ou moins déments, gâteux et grabataires. Malgré le nombre de cas restreint, NOLAN et Coll. considèrent leur expérience comme très "frappante" et pensent que lorsque l'IDOXURIDINE est administrée précocement, son efficacité est remarquable.

MEYER et coll. (1970), LERNER et COLL. (1970), confirment cette impression, il est vrai que ces trois publications, issues de la WAYNE State University concernent sensiblement les mêmes patients.

Malgré, un succès inégal, dû pour une part aux incertitudes de la posologie et à la crainte d'effets secondaires nocifs, tous les auteurs s'accordent pour préconiser l'institution précoce du traitement par l'IDOXURIDINE ce qui implique la nécessité d'un diagnostic précoce et précis. La chimiothérapie n'a de chances de succès que si elle est mise en oeuvre aussitôt que possible, avant que la nécrose neuronale n'ait progressé trop avant. L'association au traitement chirurgical permet, outre une conjonction thérapeutique heureuses par les effets sur l'hypertension intercrânienne, d'obtenir un échantillon de tissu cortical : à partir de celui-ci, peut être apportée une éventuelle preuve étiologique, par isolement du virus herpétique et par étude ultrastructurale.

Bien que les chiffres mentionnés ne portent que sur de petites séries, ils sont suffisamment significatifs pour encourager l'utilisation de l'IDOXURIDINE dès que le diagnostic d'E. H. est fortement suspecté.

D'autres tentatives thérapeutiques (ainsi, voir LONGSON et BESWICK 1971 ; RAPPEL, 1971 ; UPTON et coll. 1971 ; la CYTARABINE, citée récemment par HRYNIUK et coll. 1972) ne méritent encore mention que parce qu'elles montrent les efforts constants dans la découverte de drogues nouvelles susceptibles de combattre cette affection et l'insatisfaction concernant les traitements actuels.

CHAPITRE IV : METHODES DE DIAGNOSTIC

L'éventualité d'une étiologie herpétique justifie pleinement l'urgence du diagnostic, dans la perspective d'application immédiate de traitements adéquats.

A/ BENNETT et coll. (1962), parmi d'autres auteurs, insistent sur la fréquence d'une séméiologie faussement suggestive de lésion expansive : abcès, tumeur, malformation vasculaire avec hémorragie, hématome sous-dural, etc...

Ces formes incitent à pratiquer divers examens, tels que scintigraphie au technetium, angiographie carotidienne (voir CLIZER et IOANNIDES, 1971 ; RADCLIFFE et coll. 1971 ; DOPPER et SPAAR, 1971), lesquels, loin d'infirmer toujours le diagnostic de formation expansive, conduisent souvent à l'intervention.

HALPERN et coll. (1970) recensent les cas de la littérature ayant subi des "brain scans" ; ils sont peu nombreux (6 au total) mais tous positifs et c'est également le fait de l'observation présentée par ces auteurs. Cette hyperfixation localisée, dans un tableau d'encéphalite, peut être un élément évocateur du diagnostic car, d'habitude, méningites, méningo-encéphalites banales ne donnent pas de tels aspects.

B/ La ponction lombaire

Pour ADAMS et JENNETT (1967), le L. C. R. est constamment anormal, sans que ces anomalies aient quelque spécificité.

- hyperalbuminorachie : 70 mg/100 ml à 400 mg/100 ml, et jusqu'à 1550 mg/100 ml, dans le cas rapporté par MAC KEE et coll. (1968)
- hypercytose variable : de 100 à plus de mille éléments dont 90 % sont des lymphocytes.
- les sucres sont normaux (80 mg/100 ml)
- les cultures restent stériles.

C/ La numération - formule sanguine

Hyperleucocytose : 10 à 20 000 G.B., avec 70 à 80 % de neutrophiles.

D/ Méthodes d'identification du virus HERPES SIMPLEX HOMINIS

Le virus HERPES SIMPLEX fait partie de la famille plus large "HERPES VIRIDAE", laquelle comporte :

- l'herpès virus varicellae (varicelle, zona) ;
- l'herpès virus simiae ou virus B (qui transmis du singe à l'homme provoque une encéphalomyélite mortelle) ;
- l'herpès virus suis (non pathogène pour l'homme) etc...

L'atteinte du SNC par l'herpès simplex était suspectée dès le début du siècle. En 1929, la "MATHEWSON COMMISSION" procède à une étude étiologique, épidémiologique et thérapeutique de l'Encéphalite épidémique ; 9 cas sont attribués au virus herpétique, identifié 5 fois à partir du cerveau, 1 fois dans le LCR, 1 fois dans le naso-pharynx. L'identification était, toutefois, sommaire, réduite à l'inoculation intraoculaire et à la production de kératite chez le lapin. Cette méthode est peu fidèle, des kératites pouvant être produites par inoculations de solutions non spécifiques (SMITH et coll. 1941).

La première association convaincante du virus de l'HERPES SIMPLEX et d'une Encéphalite fut apportée lorsque SMITH, LENNETT et REAMES (1941) isolèrent le virus herpétique dans un cas d'Encéphalite qui comportait, par ailleurs, des inclusions du type A-COWDRY. Rappelons que c'est à partir du tissu cérébral prélevé post-mortem chez un enfant de 4 semaines décédé d'ENCEPHALITE que l'identification fut obtenue, par cultures et repiquages.

Depuis lors, de nombreux auteurs sont parvenus à isoler, cultiver, réinoculer, le virus herpétique. BENNETT et coll. (1962), dans une revue de la littérature depuis 1941, trouvent 59 cas d'E. A. N. ; le virus herpétique fut recherché 20 fois dans le tissu cérébral et trouvé 13 fois, soit 65 % de réponses positives.

Un tel pourcentage est significatif, d'autant plus qu'aucune autre étiologie d'E.A.N. n'a été trouvée et il semble logique de penser qu'une E.A.N. est une E. H. non prouvée -d'où l'indication immédiate d'un traitement spécifique (IDOXURIDINE, pour l'instant).

BERGOUIGNAN et coll. confirment, en 1967, les statistiques de BENNETT et coll., en se référant aux publications parues depuis 1962 et à leurs travaux personnels ; ils concluent que dans "l'immense majorité" des cas où l'étiologie virale a pu être précisée, l'HERPES SIMPLEX était en cause.

1/ Méthodes d'identifications :

Les techniques varient quelque peu d'un laboratoire à l'autre. Le pincipe, toutefois, est assez uniforme.

a) Inoculation à l'animal,et déclenchement d'une encéphalite rapidement mortelle.

Au niveau des neurones du SNC, on retrouve le virus HERPES SIMPLEX en abondance, on l'identifie comme tel par réinoculation, par des tests de séro-protection croisée spécifiques et par l'examen direct au microscope électronique.

b) Scarification cornéenne chez le lapin, elle entraîne une kératite, mais il a déjà été dit que la méthode est peu sûre.

c) les cultures tissulaires sur embryon de poulet sont indispensables. Elles sont plus maniables, plus rapides et plus sûres. L'identification est faite par l'effet cytopathogénique, la constitution d'inclusions intranucléaires, et les tests d'immunofluorescence.

Les modalités d'atteinte du S.N.C. par des processus de nature virale ont été discutés par H.M. MEYER et coll. (1960) et, plus récemment, par KRISTENSSON (1970).

La méningo-encéphalite pourrait être la réactivation d'une infection latente (LEIDER et coll. 1965) ou bien il s'agit d'une authentique migration neurale vers le système nerveux central.

KRISTENSSON étudie, en macroscopie optique et électronique, le mode de développement des lésions dans le S.N.C., après inoculations intradermales et intramusculaires chez la souris. Le principal mécanisme impliqué est le transport direct de l'agent infectieux dans l'axone lui-même (la participation des cellules de SCHWANN est discutée). Ce transport suivrait les fibres sensitives lorsque l'inoculation est intradermale, les fibres motrices lorsqu'elle est intramusculaire.

Les facteurs déterminant la localisation ultime de l'infection virale demeurent obscurs ; existe-t-il une "susceptibilité inhérente" aux régions temporo-hippocampique ? YAMAMOTO et coll. (1965) montrent qu'après injection intrapéritonéale à la souris, le plus haut pourcentage d'antigène viral est mis en évidence dans les "lobes temporaux et le diencéphale". HAYMARKER et coll (1958) discutent la raison du caractère asymétrique de cette affinité élective. Quant à la nécrose neuronale, elle se constituerait par la succession de poussées évolutives liées à l'extension périodique du virus à travers le SNC.

Quoi qu'il en soit, la seule certitude absolue de contamination de celle-ci par le virus herpétique est l'isolement et l'identification de l'HERPES SIMPLEX sur biopsies cérébrales. Le rôle de la microscopie électronique est fondamental.

2/ Etude ultra-structurale :

MORGAN et coll. (1959) ont décrit dans leur détail les particularités morphologiques qui permettent de distinguer le virus herpès simplex des virus du même groupe ou de groupes adjacents (variable, zona, virus des inclusions cytomégaliques, etc...).

Ce virus a DNA (donc, intra nucléaire) est hexagonal, avec une capside périphérique, entourant un nucléoide central, séparé de la capside par un halo clair.

Le diamètre moyen est de 875 ANGSTROMS. Les caractères seraient d'une spécificité absolue (BERGOUIGNAN et coll. 1967).

La microscopie électronique a, par ailleurs permis d'élucider le problème des inclusions. intra nucléaires.

En 1934, COWDRY a l'aide de la seule microscopie optique, concluait dans une étude consacrée aux inclusions intranucléaires que ces inclusions étaient "l'empreinte digitale spécifique" des virus. Elles pouvaient être dues selon lui, soit au corps viral lui même, soit à une sécrétion induite par la présence intranucléaire du virus.

COWDRY distingue alors deux types d'inclusions : A et B. Le groupe A dont fait partie le virus herpétique est caractérisé par une réaction nucléaire globale aboutissant à une dégénérescence complète, alors que dans le groupe B la réaction est limitée à une partie du noyau.

L'inclusion est amorphe, fragmentaire mais peut se condenser en une masse sphérique. La substance fondamentale de tout le noyau est profondément perturbée et la chromatine prend une position marginale le long de la membrane nucléique.

La spécificité des inclusions est donc déjà entrevue mais la preuve n'en est pas formelle; ce qui explique que VAN BOCAERT et coll., décrivant en 1955 l'E A N n'aient pu conclure fermement à son étiologie herpétique, malgré la présence sur leurs coupes d'inclusions du type A COWDRY.

La controverse quant à la nature exacte des inclusions intra nucléaires persistra jusqu'à l'ère du microscope électronique.

BERGOUIGNAN et coll en 1967 font le point sur les données ultra-structurales dans la perspective du diagnostic d'E H et citent les travaux d' ITABASHI et PERRIER (1966), de CHOU et CHERRI (1967). D'après ces auteurs, les inclusions correspondraient bien à des particules virales.

BERGOUIGNAN et coll. rapportent eux mêmes un cas personnel dans lequel la microscopie électronique leur a permis la découverte de particules virales intra-neuronales du type herpétique. Ils rejoignent l'opinion de divers auteurs (notamment de MORGAN, 1959) selon lesquels les inclusions ne sont pas de simples "residuum" pathologiques mais bien des particules virales non visibles en microscopie optique.

L'étude ultrastructurale explique la présence apparemment aberrante d'inclusions dans le cytoplasme hors du noyau, alors qu'il s'agit d'un virus à DNA, donc intra nucléaire. Ce fait est dû à la reduplication de la membrane nucléaire permettant à la particule virale d'être rejetée hors du noyau, sans dislocation de celui-ci, donc par effraction locale, le DNA viral se répand dans la cellule; vers la 8e heure, il serait libéré de celle-ci, entouré d'une enveloppe qui dérive du matériel cellulaire de l'hôte. Le virus, pourrait, ainsi se disséminer dans les cellules avoisinantes.

Ce mécanisme de reduplication de la membrane nucléaire, associé à la présence de lamelles intra nucléaires sont pathognomoniques du virus herpétique, tout comme l'aspect de la particule elle-même, arrondie ou hexagonale avec son nucléoïde central et son halo clair.

PLUOT et coll (1971) rapportent un nouveau cas avec mise en évidence par l'étude ultrastructurale d'inclusions intra-neuronales, donc de particules virales. De même, dans l'une des observations de GACHES et ARFEL (à paraître) FONCIN décrit des particules virales dont le diamètre est de 88 nanomètres et qui apparaissent, selon la projection, de "forme pentagonale ou hexagonale". Elles sont avant tout intra nucléaires, dans des cellules généralement non identifiables correspondant peut être à des oligodendrocytes, moins vraisemblablement, à des neurones ou des astrocytes; elles apparaissent parfois dans le cytoplasme de cellules très altérées".

Quant à PLUOT et coll; ils concluent dans le sens, général adopté aujourd'hui : la découverte fréquente de particules virales du groupe de l'Herpès en microscopie électronique amène de nombreux auteurs à penser que presque toutes les encéphalites nécrosantes sont d'origine herpétique.

Pourtant, la qualification "fréquente" est quelque peu discutable si l'on se réfère à certains : ainsi, dans les 7 cas présentés par ADAMS et JENNETT (1967) les inclusions intra nucléaires ne sont observée qu'une seule fois (J. St MEYER et coll (1970) donnent pour positif 1/4 des cas). Le déficit de mise en évidence des inclusions est attribuable (BERGOUIGNAN et coll. 1967):

- soit au fait que la biopsie a pu ne pas intéresser la région impliquée par le virus;

- soit à la possibilité d'une "auto stérilisation", intervenant après une dizaine de jours;

- soit encore, évidemment, à la responsabilité d'un virus autre que le virus herpétique et non encore identifié...

Il faut retenir de ces considérations que, là encore, le diagnostic doit être évoqué de façon précoce pour qu'un examen tel que l'étude en microscopie électronique sur biopsies cérébrales, ait toutes les chances d'apporter des informations positives.

3/ Etudes sérologiques-

MAC CALLUM et coll (1964), LEIDER et coll (1965), MILLER et coll (1966) LERNER et coll. (1970) etc... mettent l'accent de façon essentielle ou accessoire sur l'intérêt des études immunologiques.

Les réactions de fixation, de déviation et de neutralisation du complément permettent de doser le taux sérique d'anticorps herpétiques. Seule l'élévation importante du taux d'anticorps doit être prise en considération : une élévation de 4 fois au moins du taux des anticorps est indispensable, par comparaison des sérums à la phase aiguë de la maladie et après une douzaine de jours cette élévation doit se faire naturellement, en l'absence d'éruption herpétique cutanéo-muqueuse intercurrente.

Selon LEIDER et coll. (1965) 80 à 90 % de la population serait immunisée contre l'herpès, et l'on retrouve chez ces sujets la présence d'anticorps anti herpétiques. Le taux habituel est variable, plus ou moins élevé, et dépend de la technique utilisée. Ces auteurs pensent par ailleurs qu'une élévation du titre des anticorps au virus herpétique pourrait survenir chez des patients ayant une encéphalite de cause toute autre. L'interprétation des résultats sérologiques, dans chaque cas individuel, est donc sujette à des incertitudes.

Quand bien même, elle serait spécifique, l'élévation du taux sérique, d'anticorps ne devenant significative qu'au delà du 12e jour, les désordres parenchymateux constitués alors peuvent avoir atteint un degré trop intense pour qu'une thérapeutique soit efficace. On ne peut prendre le risque d'une expectative aussi longue dans une affection d'une telle gravité.

Par contre, l'apport des études immunologiques est intéressant pour un diagnostic rétrospectif.

Enfin la recherche d'anticorps fluorescents spécifiques serait un argument précieux en raison de la promptitude des réponses.

° ° °

De cette rétrospective, il ressort que l'E N A décrite en 1955 par VAN BOGAERT et coll. a pour seule étiologie connue le virus herpétique; que la microscopie électronique est susceptible de mettre en évidence les particularités non équivoques de ce virus; que les lésions anatomiques qu'il provoque sont typiques; aussi bien par leurs formes que par leurs topographies préférentielles montrent une affinité prévalente pour le système limbique.

L'approche du diagnostic est multidisciplinaire (RAPPEL et coll. 1971) Sa suspicion précoce incite aux gestes susceptible de l'étayer, dont le plus important est la biopsie cérébrale en vue d'études ultrastructurale; le même temps opératoire peut avoir une incidence thérapeutique en atténuent l'hypertension intracrânienne.

Néanmoins, les éléments de certitude sont inconstants, les données les plus probantes parfois défaillantes, ainsi qu'il a été dit; il n'est donc pas surprenant que le maximum d'éléments confirmatifs soit recherché et c'est dans cette perspective que s'inscrivent les études électroencéphalographiques.

oOo

CHAPITRE V

CONTRIBUTION A L'E.E.G.

Un certain nombre d'auteurs n'ont utilisé l'EEG qu'occasionnellement, et sans y reconnaître aucun fait spécifique (DRACHMAN et ADAMS 1962 -BENNET et et coll. 1962 - WINTGENS et coll, 1966 - BLACKWOOD et coll, 1967 - BERGOUIGNAN et coll., 1967 - MARSHALL, 1967 - LINE et POOLE, 1968 - RAPPEL et BRIHAYE, 1969 etc...)

D'autres études considèrent plus ou moins l'EEG comme partie intégrante du diagnostic et soulignent ses particularités, les plus courantes (VAN BOGAERT et coll. 1955)(RADERMECKER et coll. 1962 - MAC CALLUM et coll. 1964 - ADAMS et JENNETT, 1967 - MAC KEE et coll, 1968 § UPTON et GUMPERT, 1970 - MEYER et coll 1970 etc...).

Les travaux consacrés exclusivement àl'EEG sont rares (MILLAR et COEY 1959 - UPTON et GUMPERT, 1970.

Dans celles des publications qui attribuent quelque valeur informative à l'EEG les descriptions sont d'une précision inégale.

- toutes insistent sur la fréquence des signes focaux ou sur la prédominance locale (en général, temporo§frontale) de perturbations recouvrant de vastes territoires; la détérioration des rythmes de fond est souvent majeure, avec des zones d'aplatissement fréquentes au niveau temporal,

- à cette détérioration plus ou moins extensive des tracés de fond peuvent s'adjoindre des éléments plus suggestifs; et on voit, au long des années émerger de plus en plus nettement une entité électrographique associée à l'E A N (et donc, à l'E H dans la mesure où l'une et l'autre se confondent).

Le travail initial de VAN BOGAERT et coll. (1955) mentionnait "des pointes ondes lentes atypiques" s'extériorisant sur le lobe temporal, au sein d'une dysrythmies comportant du delta polymorphe survolté. RADERMECKER y apporte un an plus tard la précision : "pointes lentes répétitives", tandis que la notion de périodicité est spécialement soulignée par MILLAR et COEY en 1959, à propos

de 3 patients dont les EEG comportaient des ondes lentes pointues se répétant de façon régulière, toutes les 2 à 4 secondes.

Les figures paroxystiques et le fait "périodicité"sont décrits de façon variable dans les divers travaux.

Après avoir noté que l'EEG montre dans l'E A N "la polyrythmie habituelle plus ou moins grave de tous les états encéphalitiques", RADERMECKER (1956) ajoute qu'il existe, en outre, "des foyers d'aplatissement du tracé et des foyers de delta étendus, généralement temporo§insulaire". Mais aussi, des "pointes lentes souvent répétitives au niveau de ces mêmes régions". L'auteur conclut "elles nous paraissent traduire l'atteinte temporo hippocapnique caractéristique de ce type d'encéphalite".

MILLAR et COEY, en 1959, retrouvent les principaux éléments signalés par RADERMECKER et dégagent nettement leur caractère périodique.

ADAMS et JENNETT qui par ailleurs n'attribuent à l'EEG qu'une valeur diagnostique limitée et insistent sur les variantes morphologiques des anomalies multifocales pouvant être trouvée, chez un même sujet, reconnaissant, dans certains de leurs cas, la récurrence d'ondes lentes complexes, d'éléments pointus stéréotypés mais irréguliers, d'émergence uni ou plurifocale. Pour ces auteurs, le caractère multifocal indique l'existence de lésions superficielles actives tandis que la grande lenteur ne reflète habituellement que l'état de coma. L'EEG n'est, cependant, pas sans utilité, ainsi l'existence d'un tracé normal ou subnormal exclut le diagnostic.

EVANS et coll. (1967) recueillent 4 tracés chez le patient dont ils présentent l'histoire (il s'agit d'un enfant de 8 ans) le premier n'a rien de spécifique mais 2 ou 3 jours plus tard s'observent "des groupes d'ondes lentes de haut voltage, suivies par une dépression et apparaissant régulièrement à des intervalles de 5 secondes" existent également dans la région motrice droite des bouffées de pointes, "coïncidant" avec les contractions de l'hémiface controlatérale présentées par cette enfant, Les tracés ultérieurs (1 mois et 1 mois 1/2) plus tard montreront une dépression d'abord extrême puis atténuée, des rythmes : recueillis au niveau de l'hémisphère droit.

BELLANTI et coll (1968) ont vu chez l'un des 4 sujets faisant l'objet de leur publication, des EEG anormaux comportant une activité pointue de grande amplitude, intermittente, sur les deux régions frontales et des "crises" focales en de multiples zones, chez un autre de leur patient, des éléments pointus d'expression temporale droite et des décharges "critiques" survenaient invariablement toutes les deux secondes.

Pour ces auteurs, l'EEG peut contribuer hautement à la suspicion du diagnostic spécialement lorsque les décharges paroxystiques impliquent les régions temporales.

MAC KEE et coll (1968) rapportent l'histoire de deux sujets morts d'E A N vérifiée et pour lesquels ils ont procédé à des études quantitatives du virus herpétique. Les EEG quotidiens pratiqués chez l'un d'eux révèlent la dégradation progressive du rythme cérébral mais aussi un "pattern" répétitif complexe, fait d'ondes lentes (2 à 3 c/s) amples, généralisées, mêlées parfois de pointes et suivies toujours d'une brève période (1/2 seconde environ) de dépression du rythme cérébral. Les auteurs procèdent à une étude rétrospective des cas de la littérature pour lesquels l'évidence du virus HERPES SIMPLEX HOMINIS a pu être apportée sur biopsie cérébrales ou à l'examen post$mortem. Sur 48 observations recensées, 10 font état d'EEG, tous anormaux, certains pourvus d'anomalités focales. Cinq fois (donc, une fois sur deux) sont décrites des décharges paroxystiques périodiques. Le nombre faible suffit pour que les auteurs déclarent l'EEG capable de fournir des arguments suggestifs d'une étiologie herpétique, dans le contexte clinique d'encéphalite aiguë. En raison de la nature focale de la maladie, des anomalies EEG focales sont attendues; cependant, il n'y a pas d'explication claire quant à l'origine de la décharge paroxystique périodique. Les auteurs remarquent qu'elles évoquent certaines particularités, électrographiques décrites "par RADERMECKER dans des cas de leuco-encéphalite sclérosante de VAN BOGAERT et par COBB et HILL dans des cas d'encéphalite de DAWSON à inclusions".

En 1970, MEYER et coll. étudient de façon détaillée 8 observations (dont certaines ont fait l'objet de publications distinctes de NOLAN et coll,1970, de LERNER et coll. 1970) Les EEG y étaient systématiquement perturbés et, dans 7 cas, asymétriques avec figures pointues localisées chez deux patients et décharges paroxystiques chez un troisième. Pour l'un des sujets, les illustrations révèlent des figures paroxystiques latéralisées à droite, mais l'émergence des pointes est plutôt anarchique, sans évidence nette de stéréotypie et périodicité. L'EEG d'un autre patient comporte au contraire, dans la période initiale d'une étude évolutive, des formes lentes plus ou moins pointues, stéréotypées, régulièrement répétitives, de situation temporale droite. Dans cette observation l'EEG évolue vers une extinction terminale du rythme cérébral ("silence" continu généralisé). MEYER et coll. considèrent comme arguments diagnostiques de valeur (bien que non formels des EEG sériés sur lesquels se développent rapidement des complexes périodiques, greffés à un tracé de fond globalement perturbé; les complexes périodiques se manifestent entre le 2e et le 15e jours de la maladie et

s'effacent dans la phase ultime des évolutions fatales. RADERMECKER déjà en 1956 avait évoqué la possibilité de cette extinction terminale des figures pointues répétitives et nous verrons, qu'il s'agit, pour UPTON et GUMPERT (1970) de l'un des arguments essentiels pour le diagnostic.

La publication d'UPTON et GUMPERT (1970 etvoir également 1971) est celle qui envisage le plus précisément les particularités EEG des encéphalites herpétiques, selon la propre expérience des auteurs, et les données de la littérature. Ce travail ne retient que les cas confirmés d'étiologies herpétiques.

Les anomalies suivantes, lorsqu'elles sont plus ou moins conjuguées entre elles et associées à un contexte clinique suggestif, sont en faveur du diagnostic d'encéphalite due à l'HERPES SIMPLEX.

1 - un fond d'activité lente, diffuse,

2 - l'extériorisation de complexes périodiques d'abord localisés, ultérieurement plus diffus, vus entre le 2e et le 15e jour de la maladie mais non au-delà.

3-la résorption secondaire des complexes contrastant avec l'absence habituelle d'amélioration clinique. Il y aurait là une donnée distinctive des autres conditions dans lesquelles on trouve des complexes périodiques, telle, que la leuco-encéphalite sclérosante subaiguë, la maladie de CREUTZFELDT-JACOB l'encéphalopathie spongiforme subaiguë pour lesquelles les éléments pointus périodiques se maintiennent ordinairement et qui sont, d'ailleurs, des affections de plus long cours.

4 - la localisation temporale, prévalente ou exclusice à l'un ou l'autre moment de la maladie, des diverses anomalies (figures pointues ou ondes lentes) en accord avec les particularités régionales de la maladie.

L'utilisation de ces critères permet de passer des cas prouvés aux cas probables ou possibles et de déclencher chez eux les recherches visant à affirmer le diagnostic. Les auteurs remarquent, en outre que la mise en oeuvre éventuelle du traitement déclenchée par l'argument EEG (lui même interprété en fonction du contexte clinique) n'apporte aucun préjudice à la confirmation ultérieure du diagnostic par des méthodes conventionnelles (biopsie cérébrale, augmentation du taux des anticorps etc...)

°

° °

Nous basant sur ce même principe - interprétation des cas probables en fonction de cas prouvés § nous avons réuni 3 observations n'ayant pas fait leur preuve étiologique, mais comportant d'évidentes similitudes cliniques et électrographiques - du moins pour deux d'entre elles, publiées ailleurs par GACHES et ARFEL. Ces auteurs justifiaient la suspicion d'E.H. chez ces deux patients par confrontation avec le cas d'une malade pour laquelle l'étiologie a pu être établie sans conteste par l'étude ultrastructurale (J. FONCIN), la confrontation révélait des concordances spécialement remarquables.

Notre intention, dans la présentation de ces cas - qui restent, malgré notre conviction intime, taxés d'incertitude - est de montrer l'intérêt d'études évolutives prolongées, mettant en évidence la richesse d'expression des "formes répétitives" et les singularités de certaines manifestations"critiques"; d'insister, enfin sur les faits communs relevés dans ces observations.

Nous pensons qu'ils seront assez démonstratifs pour que les commentaires puissent s'en tenir au strict minimum.

oOo

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATIONS PERSONNELLES

- PREMIERE OBSERVATION

CHIR.. Emile, 62 ans, employé de bureau

Durée totale de la maladie : début janvier (?) au 15.2.70

Durée de la période aiguë : 3 au 15 février.

1 - Evolution clinique

Du 1er décembre 1969 au 10 janvier 1970, le patient a interrompu ses activités professionnelles en raison d'un épisode grippal prolongé. Dans les suites, asthénie, toux, anorexie.

Depuis quelques semaines; par instant, le sujet semble être "dans le vague" comme "absent" bizarreries diverses : il prend son manteau pour sortir et l'enlève, sans savoir pourquoi; se rend chez son médecin à 4 h. du matin etc...

Depuis une quinzaine de jours, il signale des nausées, des céphalées intermittentes, un "mauvais goût" dans la bouche ("oeuf pourri,soufre").

Le 3 février s'installe un état confusionnel, hospitalisation et transfert au C.M.C. FOCH de Suresnes (Service du Docteur GUIOT) le 5 février.

- A l'entrée, malade confus, n'exécutant qu'inconstamment les ordres simples, dit être en 1940-46, cependant, reconnaît assez bien son entourage. Intoxication par le mot. Il n'y a pas de syndrome déficitaire évident mais existence d'une raideur augmentant à la mobilisation, hémi-extinction sensitive gauche. F.O. = normaux.

Le même jour se déclenchent des manifestations convulsives affectant l'hémicorps gauche, à prédominance cheiro$orale.

Une scintigraphie au Technétium ne révèle aucune zone d'hyperactivité pathologique; à l'angiographie carotidienne bilatérale, pas de déplacement significatif.

Le 6 février, obnubilation profonde; le sujet ne répond à aucun ordre simple, sauf à celui d'ouvrir la bouche. Présence de curieux mouvements stéréotypés au niveau du membre supérieur droit : main agitée dans l'espace puis reportée vers la gouche. Par ailleurs, brefs accès convulsifs de type variable subintrants.

Dans le L.C.R. 38 éléments; albumine = 0,70 °/oo

Un premier EEG est pratiqué.

Administration d'un traitement barbiturique (Gardénal = 0,20g).

Dans la journée installation d'un coma de profondeur moyenne, encore bien réactif aux diverses stimulations appliquées.

Le 7 février, transfert dans le service de Soins Intensifs en raison d'un encombrement trachéo-bronchique (intubation nasotrachéale et une ventilation artificielle à partir du 9 février).

Diverses perturbations "métaboliques" sont notées : hyponatrémie à 124 mEq, amylasémie à 700 u qui fait évoquer le diagnostic d'Encéphalopathie pancréatique, traitée par INIPROL. Ponction lombaire : liquide xanthochromique; 25 éléments, albumine : 0,80 °/₀₀

Le 8 février, coma fluctuant entre des niveaux légers et moyens. Hypersialorrhée importante. Raideur majeure, oppositionnelle avec note extra-pyramidale. Réflexes photomoteurs et cornéens conservés. Température à 38°C.

Le 9 février, coma approfondi, ne montrant plus que des réactions atténuées aux stimulations douloureuses. Grasping bilatéral et hypertonie généralisée, moindre à gauche, où existe également un VII. La température est à 40°C.

Le 10 février, disparition de l'hypotonie : réapparition de quelques réflexes ostéotendineux. Abolition du cornéen gauche. les réflexes cutanéplantaires sont indifférents.

Dans la journée surviennent plusieurs accès convulsifs à type de myoclonies de topographie variable.

Persistance d'une hyperthermie à 40°C (avec divers déréglements métaboliques, par exemple, hypernatrémie à 149 puis à 155 etc...). Pression artérielle à 95 mm Hg, pour la maxima.

Le 11 février, état clinique inchangé.

Traitement en cours : ZYMOFREN = 100.000 U; INIPROL = 4 millions; TOTAPEN = 4 g; CHLORAL par voie intraveineuse directe = 1 g. toutes les 6 heures; GARDENAL = 0,20 g.

Un deuxième EEG est pratiqué ce jour et les examens seront désormais quotidiens jusqu'à la mort.

Le 12 février, le patient est aux confins du "coma dépassé" : réflexes ostéo§tendineux abolis; hypotonie globale; pas de réponse à la stimulation plantaire ni aux incitations douloureuses les plus vives. Mais, il existe une respi-

ration autonome rapide, hoquet. Pupilles égales; en myosis; contraction de l'orbiculaire droit, à la recherche du cornéen; par contre, disparition des réflexes photomoteurs.

Le 13 février, la respiration spontanée n'est pas encore abolie. Le hoquet s'est interrompu. Par ailleurs, hypotonie globale; areflexie complète - avec conservation des réponses idio-musculaires. Cutané-plantaires indifférentes. Pupilles en position moyenne avec R.P.M. et cornéens abolis. Hypothermie (34°2 C) bradycardie.

Le 14 février, abolition de la respiration spontanée, tous les signes du "coma dépassé" sont réunis. Pression artérielle à 80 mm Hg. Hypothermie majeure.

Décès le 15 février.

2/ Examen anatomique de l'Encéphale (Pr. BRION)

Consistance molle de tout le lobe temporal droit, sauf T1. Consistance molle du pôle temporal gauche et de l'uncus, ainsi que des deux régions frontales inféro-internes.

Tronc cérébral mou et rougeâtre.

3/ Données électro-encéphalographiques (fig. 1,2,3,4,5,6,)

- sur le premier EEG (fig.1, quatrième jour de la période aiguë); la détérioration du rythme cérébral est déjà considérable, prédominant fortement à droite ou le tracé est spécielement appauvri au niveau temporal.

On observe en outre :

1) - sur les régions antérieures, de grandes ondes lentes, chacune précédée d'une petite encoche pointue plus ou moins nette et suivie d'une large oscillation de polarité inverse; l'onde lente dure 0,8 à 1 seconde. Elle se reproduit, semblable à elle même, toutes les 2 à 2,5 secondes. Des façon à peu près synchrone, un élément pointu est visible au niveau des autres territoires droits. De même une figure lente périodique mais l'amplitude atténuée se manifeste sur la région temporale gauche. A noter : la dépression du tracé sur la région temporo§occipitale droite (6e dérivation du fragment I, à partir du haut).

2) - lors des crises cliniquement, dans cette période : fixité du regard, modifications du rythme respiratoire, fines trémulations erratiques), les ondes lentes périodiques s'effacent complètement (fig. 1 II) tandis que le tracé "s'active" de façon globale avec extériorisation d'éléments rythmiques et pointus de 3 à 4 c/s, généralisés le plus souvent, parfois électivement droits.

Durée moyenne de ces épisodes : 40 secondes. La périodicité se rétablit dès leur terminaison.

La surveillance quotidienne du rythme cérébral est entreprise le 11 février :

- le 11 février (8 h 55 - 10 h 25 : fig. 2) longues phases d'activité stéréotypée périodique de voltage élevé à gauche. Chaque complexe est fait, le plus souvent, d'une pointe lente suivie d'une grande onde delta de polarité inverse dont le sommet est découpé par des activités rapides. Cette figure, remarquablement stéréotypée, se répète toutes les 2 secondes, tracé intercurrent quasi nul.

Parfois épisodes d'accélération des éléments pointus, donnant lieu à une franche asymétrie : aspect plus actif à gauche (fig. 2, I). Bientôt, stéréotypie et périodicité se désorganisent, puis se résorbent tout à fait, faisant place à des crises électriques se réroulant au niveau du seul hémisphère gauche et durant au moins une minute (fig. 2 II). Donc crises suppressives de la périodicité à gauche et l'atténuent à droite. Restitution bilatérale de la stéréotypie périodique dès que cesse la crise (fig. 2,III).

Quel que soit l'aspect du rythme cérébral, le tracé à ce moment et dans toute l'évolution est constamment aréactif à toute stimulation.

- le 12 février (10 h 10 - 12 h 20) : persistance des éléments pointus (fig. 3,II) périodiques, formes variées selon la région mais similitude frappante pour une même dérivation. Des épisodes de désorganisation de la périodicité se produisent encore, avec ébauche de crises antérieures gauches, mais les paroxysmes électriques sont moins actifs et moins "tranchés".

- le 13 février (10 h 35 - 13 h 45 = fig. 4) fond quasi "silencieux" sur lequel se manifestent toutes les 3 ou 4 secondes des groupes d'activités complexes - différents de ceux observés la veille, ils montrent également, sur ce tracé, des particularités distinctes selon leur zone d'extériorisation. Les plus amples surviennent au niveau frontal gauche : brève séquence de petites figures pointues suivies d'une grande onde lente, elle-même suivie d'une encoche pointue de polarité inversée; formes répétitives extrêmement semblables pour une même région.

Stéréotypie et périodicité sont toujours bloquées (fig. 4 - II) du moins partiellement (l'élément périodique persiste au niveau frontal gauche, moins nettement ailleurs) par des épisodes "d'activation" gauche, à légère répercussion droite, résidus des crises infra-cliniques; prédominant tantôt sur la région

frontale gauche, tantôt sur la région rolandique.

- le 14 février (fig. 5 - II) veille du décès (17 h à 19 h) tracé nul continu, accidenté seulement par des artéfacts pulsatoires (électrocardiogrammes)

°
° ;

Jusqu'à cette extinction terminale et depuis le premier examen, l'EEG a donc révélé des formes stéréotypées et périodiques d'asepcts variables selon le moment évolutif, distinctes en leurs divers points d'émergence, prédominant à gauche par leur amplitude (Evolution résumée par la figure 6).

Des crises électrocliniques d'abord, infracliniques ensuite se sont manifestées tout au long des examens successifs : initialement généralisées ou seulement droites ; uniquement gauche ensuite. A l'extériorisation de ces activités paroxystiques, la "périodicité" est bloquée ou, du moins, atténuée considérablement. Cette particularité concerne, non seulement le tracé homolatéral à la crise mais aussi l'hémisphère contro-latéral.

oOo

FIGURES

Dans les diverses figures, dérivations bipolaires, vitesse de déroulement du papier indiquée par un trait horizontal : 15 mm/Mc; amplification indiquée par un trait vertical : 50 microvolts).

AD = antérieur droit :
1ère dérivation =fronto temporale (désignée également par FTD)
2e dérivation = fronto-rolandique (FRD et F.ROL.D)

FMV = électrode frontale médiane - vertex

AG = antérieur gauche :
1ère dérivation = fronto-rolandique (FRG et R.ROL.G)
2e dérivation = fronto temporale (FTG)

PD = postérieur droit :
1ère dérivation = temporo-occipitale (TOD et TEMP.OCCIP.D)
2e dérivation = rolando-occipitale (ROG et ROL.OCC.D)

V.CCC.et VOm = vertex-électrode occipitale médiane

PG = postérieur gauche
1ère dérivation = rolando-occipitale (ROG et ROL.OCC.G)
2e dérivation = temporo-occipitale (TOG et TEMP.OCC.G.)

Pour chaque figure, les dérivations ne sont reproduites que sur l'un des fragments; elles sont identiques pour tous.

R = désigne la courbe respiratoire, le plus souvent induite par respirateur. Elle est parfois surchargée d'artefacts pulsatoires d'origine électrocardiographique.

ECG = électrocardiogramme, recueilli en dérivation D 1).

PREMIERE OBSERVATION

Fig 1 - I = les grandes ondes lentes se projetant sur les régions antérieures (AD, FMV, AG) sont remarquables par leur stéréotypie et la régularité de leur émergence. Noter la pauvreté du tracé temporal droit (6e ligne à partir du haut.

II = après le 3e complexe périodique, déclenchement d'une crise "suppressive" des ondes lentes périodiques. Celles-ci commencent à réapparaître à gauche (4e et 5e dérivations) à la fin de la crise (partie droite du fragment)/

Fig. 2 - Elle montre les variations dans la fréquence d'apparition des figures stéréotypées périodiques, leur désorganisation temporaire ou partielle lorsque se manifestent les épisodes critiques (fragment II) lesquels s'extériorisent,ici, de façon préférentielle à gauche.

Fig. 3 - Aspect des éléments périodiques 2 jours consécutifs. Noter quelques variantes morphologiques d'une région à une autre mais un aspect immuable pour une même région

Sur la partie gauche du 2e fragment, fin d'une crise extrêmement dégradée mais au cours de laquelle la stéréotypie s'était effacée.

Le tracé est insensible aux stimulations (flèche = stimulation produisant un artefact sur la courbe respiratoire).

Fig. 4 - Persistance des complexes périodiques deux jours avant la mort
Sur le fragment II, épisode "d'activation", correspondant sans doute à une crise larvée (qui se déroule à gauche) les figures périodiques s'atténuent sans s'effacer complètement.

Fig. 5 - Extinction terminale de l'électrogénèse le 14 février.

Fig. 6 - Fragments de tracé recueillis au niveau frontal et montrant l'évolution récapitulative de la stéréotypie périodique.

DEUXIEME OBSERVATION

LE TH.. Pierre, 51 ans, professeur d'allemand.

- Durée totale de la maladie (ici, réduite à la période aiguë) 5 juin au 20 juin 1970.

1 - Evolution clinique :

- chez ce patient - dont les antécédents comportent une hypercholestérolémie connue et 2 infarctus postérieurs du myocarde à lâge de 40 ans (1959) et à 42 ans (1962) - la maladie survient brusquement, sans aucun prodrome.

Jusqu'au 5 juin, il fait ses cours sans effort; soudain s'installent des nausées et des manifestations olfactives : le sujet rentre chez lui en déclarant : "tout sent mauvais".

- le 6 juin, la température est à 39°6, sans cause infectieuse apparente (urinaire, pulmonaire, cutanée, pharyngée, sinusienne etc....).

Dans l'après midi, le malade cherche ses mots, jargonne commence à tenir des propos incohérents (parle "de toiles d'araignée, de fourmis qui font leur travail"...). Il décrit, par ailleurs, des "fourmillements" cheiro-oraux droits. A 21 h 30, se déclenchent des crises à début brachial droit avec rotation conjuguée de la tête et des yeux à droite. Hospitalisation en état de coma réactif aux pincements avec respiration stertoreuse et pression artérielle à 75/50 mmHg (à l'ECG , séquelles d'infarctus) par ailleurs déviation des yeux vers la droite avec conservation des réflexes photomoteurs et cornéens; myosis bilatéral punctiforme.

On instaure une perfusion glucosée avec adjonction de Sulfate de magnésie et de sédatifs.

Le 8 juin, coma profond, avec début d'encombrement trachéo-pulmonaire purulent. L'hypotonie généralisée fait place "à une rigidité de décortication au niveau du membre supérieur droit". Les réflexes deviennent vifs aux 4 membres. Les cutanés plantaires sont en flexion des deux côtés, puis apparaît un Babinski droit. Les F.O. sont normaux.

Une ponction lombaire est pratiquée : liquide clair, non hypertendu (22 éléments/mm3 - albumine = 0;60 °/₀₀ : chl : 6,80; sucre = 1,30). La température est à 39°C.

Le patient est transféré au C.M.C. Foch (Service du Dr. GUIOT).

- le premier EEG est pratiqué (et, dès lors, les tracés seront quotidiens et même pluriquotidiens jusqu'à la mort).

Le même jour, la scintigraphie au Technetium ne révèle ni imprégnation parenchymateuse anormale, ni "déficit" vasculaire.

Le 9 juin, tachycardie supraventriculaire à 180/min avec instabilité tensionnelle. Problèmes respiratoires : polypnée voisine de 40/min avec grandes irrégularités. Cyanose légère. La température est autour de 38°C. Le coma s'est allégé puisque le sujet obéit à quelques ordres simples et suit parfois du regard. Cependant, une crise myoclonique faciale droite se déclenche, suivie bientôt d'un état de mal facial. Administration de drogues diverses (Chloral : 0,50 g Bromure de Na : 1 g., Valium : 10 mg; Gardénal : 0,10 g; outre du Soludécadron : 1 ampoule; du Thiophénicol : 0,75 g etc.....)

Dans l'intervalle des crises, le tonus paraît symétrique; les réflexes ostéotendineux sont un peu plus vifs au niveau du membre supérieur droit qu'à gauche, équivalents aux membres inférieurs; les cutané-plantaires sont indifférents. Les pupilles sont asymétriques avec une légère mydriase gauche.

Angiographie carotidienne bilatérale : elle ne montre ni lésion expansive, ni malformation vasculaire; ni ralentissement du temps circulatoire. Phlébogramme normal.

Les jours suivants, jusqu'au 12 juin, et malgré des doses considérables de sédatifs, multiples crises faciales, alternativement droites et gauches. Coma profond avec hypotonie globale bilatérale. Mouvements lents des globes oculaires, de haut en bas avec, en fin de course, un mouvement de rotation externe. Hypersialorrhée importante.

Le patient a été mise dès le 10 juin sous Respirateur mais la respiration spontanée est conservée.

Autres problèmes : l'instabilité du rythme cardiaque avec crises de tachycardie supraventriculaire; quelques perturbations du métabolisme hydrosodé.

- le 13 juin, les crises ont changé d'aspect : il s'agit alors d'une sorte de "rictus" périodique, se reproduisant toutes les 1,5 secondes, intéressant la commissure labiale droite et l'orbiculaire des paupières gauche. Ces contractions sont favorisées par l'alcalose ventilatoire que crée la respiration artificielle. Elles cessent lorsqu'on laisse le sujet en autonomie respiratoire.

Par ailleurs, aggravation : coma profond avec abolition des réflexes ostéo-tendineux; cutané-plantaires : ébauche de flexion lente. Mydriase bilatérale avec disparition des réflexes photomoteurs et cornéens. Respiration spontanée conservée (fréquence : 40/mn).

Dans la nuit, apparition d'une polyurie aqueuse.

- A partir du 14 juin, on cesse d'administrer des drogues sédatives. Le 15 juin, le coma est profond mais la plupart des réflexes ostéo-tendineux sont réapparus :récupération des réflexes photomoteurs et cornéens. Des secousses myocloniques régulières surviennent encore, cette fois au niveau du membre supérieur gauche (1 toutes les 2 secondes environ). Température aux environs de 37°C Pression artérielle maxima inférieure à 1PP mm Hg.

A noter : une éruption "maculaire" sur la partie antéro-supérieure du thorax, avec larges espaces intercalaires de peau saine.

La biopsie cérébrale est refusée par la famille.

- le 16 juin, coma très approfondi tout mouvement spontané a disparu; y compris les myoclonies. Areflexie. Mydriase bilatérale avec nouvelle (et définitive) abolition des réflexes photomoteurs et cornéens. Diabète insipide. Persistance de l'éruption morbilliforme.

La respiration spontanée se maintient (fréquence 24/min).

- le 17 juin, survenue de pauses respiratoires de plus en plus prolongées. La température est à 35°6 - 35°, la pression artérielle toujours inférieure à 110. Bradycardie majeure (28/min) non réactive à l'atropine. Hypotonie globale massive mais sont apparus des réflexes ostéo-tendineux vifs, diffusés polycinétiques avec trépidation épileptoïde du pied (libération médullaire ?).

- le 18 juin, une angioscintigraphie au Technetium montre une imprégnation satisfaisante des vaisseaux intracrâniens, symétrique, sans retard circulatoire important.

L'état neurologique est identique et le demeure le 19 juin. Reprise d'une respiration spontanée après 45 secondes d'arrêt du respirateur (BIRD).

- le 20 juin, la respiration spontanée est abolie. Large mydriase bilatérale. Les réflexes ostéotendineux restent présents mais moins vifs, de même que la trépidation épileptoïde. Hypothermie et hypotension majeures.

A 11 h. une troisième angioscintigraphie montre une absence quasi totale de vascularisation intra cranienne. A 12 h, angiographie carotidienne

et vertébro-basilaire : arrêt circulatoire intra crânien total.

La mort survient à 16 h,00, La famille s'oppose à l'autopsie.

Les recherches "immunologiques" ont toutes été négatives.

- Données électroencéphalographiques (fig. 7 à 21)

du 8 au 20 juin, le patient a subi plus de 37 heures d'examen électro-encéphalographique.

- le premier EEG est pratiqué le 8 juin (19 h - 19 h 30), 3 jours après l'éclosion de la séméiologie clinique (fig. 7,I) : désorganisation lente continue temporo-frontale bilatérale, prédominant à gauche où l'extension temporale des anomalies est plus marquée. Au sein de la perturbation temporale gauche on distingue déjà des formes pointues répétitives, plus ou moins masquées par la superposition de figures variées. Tracé des autres régions relativement peu atteint. Cependant, les possibilités réactionnelles sont frustes, marquées surtout par l'émergence de myogramme.

- le 9 juin (15 h 40 - 17 h 30) l'aspect s'est modifié de façon frappante :

1 - de grandes figures lentes temporo-frontales, grossièrement diphasiques, d'une extreme régularité dans leur forme et leur répétition (elles surviennent environ toutes les deux secondes) s'inscrivent des deux côtés (fig. 7,II) Elles sont plus amples à gauche, avec une asymétrie spécialement nette au niveau temporal. La durée de chaque complexe est voisine de 1,5 seconde à 1,8 seconde. Depuis la veille, le tracé de fond s'est beaucoup appauvri, surtout à gauche.

2 - d'innombrables crises faciales droites (fig.7,II, fig.8) se produisent pendant l'examen : survenue toutes les 1 à 2 minutes. Début marqué par une pause respiratoire de plusieurs secondes avec reprise ultérieure d'une tachypnée. La figure 8 montre, en deux fragments, le déroulement complet de l'une de ces crises.

Dès l'apparition de la crise électroclinique, les figures stéréotypées périodiques s'interrompent aussi bien à droite qu'à gauche. Les anomalies paroxystiques se développent alors sur les régions temporo-frontales gauches avec une répercussion sur les autres régions et, parfois une généralisation secondaire : succession d'éléments pointus, de 4 à 5 c/s, d'abord réguliers puis de plus en plus lents et désordonnés. Les ondes lentes périodiques se réinstallent parfois sur les régions frontales pendant que s'achève l'épisode critique :

à d'autres moments(fig.9) leur restitution se fait avec une certaine latence après la fin de celui-ci.

Lors de l'administration de drogues sédatives, les manifestations cliniques s'espacent mais il persiste des crises infra-cliniques ayant les mêmes particularités.

- 10 juin (10 h 50 - 14 h 25; 15 h - 16 h 25 - fig. 9,10)

- la grande figure lente diphasique existe toujours stéréotypée, répétitive; temporo-frontale droite et gauche, à peu près symétrique.

- les crises sont brèves(moins de 15 secondes) mais multiples. Certaines sont infracliniques (fig. 9,I) d'autres s'accompagnent de myoclonies de la houppe du menton et de la commissure labiale droite.- Simultanément surviennent alors des oscillations de 5 à 6 c/s rythmique et pointues, s'extériorisant à gauche, surtout temporo-frontale. A peu près au même moment surviennent d'intenses électromyogrammes droits correspondant aux contractions hémi-faciales homolatérales (fig. 10,I). Le rythme respiratoire n'est plus modifié pendant la crise. Par contre les ondes lentes stéréotypées, après avoir montré quelques changements de cadence, s'atténuent, se désorganisent sur les régions frontales, et sont passagèrement bloquées sur la région temporale gauche (fig. 9,II - 10,I). Stéréotypie et périodicité reprennent instantanément dès la fin de la crise.

Les variantes dans cette rupture temporaire de la stéréotypie périodique sont illustrées par les figures 9 et 10 : parfois simple accélération des complexes (avec disparition de la pause intercurrente), en même temps que surviennent des groupes de potentiels d'action musculaire rythmiques parasitant le tracé droit et correspondant à des ébauches de contractions homolatérales. A d'autres moments, enrichissement passager et bilatéral des rythmes de fond, évoquant des crises larvées; les ondes lentes perdent alors leur stéréotypie et leur périodicité pendant quelques secondes. D'autres épisodes, enfin comportent de petites crises électriques gauches, très atténuées, avec myogrammes droits, sans aucune expression clinique visible. Les ondes lentes périodiques, simultanément, se ralentissent, se désorganisent, se fusionnent.

Ces divers épisodes se répètent indéfiniment :

- le 11 juin (11 h - 13 h 05 ; 15 h - 18 h; 19 h 40 - 20 h 40)

a) - Les ondes lentes périodiques, énormes, continues, représentent l'élément dominant du tracé (fig. 11). Elles sont moins exclusivement temporo-frontales. Elles montrent des particularités régionales : entre autres, un élément

pointu plus marqué qu'ailleurs s'associe aux figures lentes sur la région temporale gauche.

L'authenticité de ces figures est mise en doute : la possibilité d'un artefact respiratoire est évoquée, bien que la fréquence des complexes soit différente de celle du Respirateur (le patient est alors sous ventilation artificielle). La réalité de la perturbation cérébrale est vérifiée :

- par arrêt du respirateur après une hyperventilation préalable de 3 à 4 minutes : dans la phase consécutive d'apnée compensatrice, (fig. 12) persistance des grandes figures périodiques.

- par arrêt du respirateur après administration de 50 mg de Succicurarium : la respiration était temporairement bloquée, toute activité électromyographique se résorbent alors que la périodicité EEG est conservée (fig. 13).

b) - Les crises électrocliniques (ou infracliniques) existent toujours mais brèves et amorties. Elles laissent le plus souvent subsister les ondes lentes périodiques : on note simplement quelques variations de formes et de fréquences.

- 12 juin (11 h 25 - 11 h 50 ; 13 h 45 - 14 h 25 ; 15 h 45 - 18 h 30) : stéréotypie et périodicité ont atteint une intensité caricaturale. Elles sont immuables tout au long du jour, insensibles aux diverses stimulations; les crises électriques ont disparu.

La morphologie des complexes périodiques varie selon les régions. Les plus étonnants sont ceux qui se projettent au niveau frontal (fig. 14) : onde lente de haut voltage, à pentes ascendante et descendante symétriques, durant 1 seconde, précédée et suivie d'un crochetage pointu de polarité inverse à celle de l'onde lente. La "pause" intercalaire dure autour de 1,8 seconde (forme "en dome" sur les régions antérieures, brève extinction sur les autres régions).

- 13 juin (11 h 20 - 12 h 30 ; 14 h - 15 h 30; 16 h 15 - 17 h 00) jour où sont apparues les myoclonies à type de "rictus".

Le rythme cérébral reste remarquablement monotone, avec la même figure indéfiniment reproduite : il s'agit d'une pointe très lente diphasique, survenant toutes les 1,5 secondes. Ces complexes coïncident exactement avec les secousses faciales, s'accélèrent lorsque celles-ci se manifestent à une cadence plus précipitée etc... Généralement, la secousse musculaire survient à la fin du premier élément pointu du complexe diphasique et s'inscrit sur la pente ascensionnelle du second élément (fig. 15). Les figures pointues périodiques per-

sistent inchangées lorsque les myoclonies cessent; cela se produit dans les périodes où l'on arrête la ventilation artificielle, le sujet étant alors laissé en autonomie respiratoire (fig. 16). Il semble en effet que l'alcalose ventilatoire produite par le Respirateur facilite les myoclonies.

- 15 juin (11 h 20 - 12 h 20; 15 h 20 - 16 h 20; 17 h 40 - 18 h 40; fig. 17,I) - 16 juin (13 h 50 - 15 h 40; 19 h 20 - 20 h; fig. 17,II); 17 juin (8 h 50 - 9 h 10 ; 11 h 55 - 13 h 15; 14 h 45 - 15 h 30; 17 h 30 - 18 h 30; fig. 18,II) - 18 juin (8 h 50 - 9 h 10; 11 h 15 - 12 h 05; 16 h 25 - 17 h 25 fig. 18,II) : dégradation progressive de la périodicité. C'est au niveau frontal qu'elle reste le plus évidente

18 juin, le tracé s'est globalement déprimé; une ondulation stéréotypée, périodique reste perceptible sur les régions antérieures, surmontée d'une petite pointe au niveau frontal gauche.

19 juin : (9 h - 9 h 45; 14 h 25 - 17 h 30 ; fig. 19,I) : la dépression des rythmes est considérable. Toutes les 3 à 3,5 secondes, on perçoit encore une encoche pointue, généralisée, un peu plus apparente à gauche.

20 juin (9 h 15 - 10 h 35; 11 h 40 - 12 h 10; fig. 19,II) : extinction totale du rythme cérébral avec la seule persistance d'électrocardiogrammes.

Les divers aspects évolutifs concernant la périodicité sont reportés sur les figures 20 et 21.

Dans ce cas, comme dans le précédent, l'évolution du tracé aboutit à l'effacement de toute activité cérébrale. Des figures stéréotypées, périodiques, de formes diverses ont été recueillies au cours d'une évolution de 10 jours; parfois immuables pendant plusieurs heures. Elles se dégradent ensuite mais la périodicité perceptible est encore aux stades ultimes.

Sur certains des premiers tracés, alors qu'existent des crises faciales droites, les complexes périodiques sont systématiquement inhibés par l'émergence de celles-ci - inhibition globale même lorsque les figures paroxystiques ne se manifestent à l'EEG qu'en des régions gauches limitées. A mesure que les crises s'atténuent, lors de l'évolution, les changements simultanés de la périodicité deviennent moins nets, se bornant parfois à de simples variations de fréquence des complexes périodiques. Finalement, les crises disparaissent; les figures stéréotypées périodiques demeurent et atteignent même leur expression majeure, puis régressent jusqu'à l'extinction terminale.

DEUXIEME OBSERVATION :

Fig. 7 - (mêmes dérivations que celles qui seront figurées au n°9). Important delta bifrontal (les deux premières dérivations du fragment I). Des formes lentes, se reproduisant environ toutes les 2 secondes, sont perceptibles au niveau temporal gauche (6e dérivation à partir du haut).

Le lendemain (fragment II) le complexe lent périodique s'est individualisé sur les régions temporo-frontales; nous n'avons d'abord retenu que sa similitude avc avec la courbe respiratoire, d'autant que les anomalies périodiques semblaient disparaître au moment des crises, lorsque la respiration se déprimait (partie droite du fragment).

Fig. 8 - (mêmes dérivations que pour la figure précédente). Suppression de la stéréotypie périodique au moment ou se déclenche une crise avec myoclonies de la houppe du menton (frag. I). En même temps, blocage respiratoire passager, qui sera suivi de polypnée dans la partie terminale de la crise (fragment II), après celle-ci, restitution des grandes ondes lentes périodiques, surchargées de myogrammes, actif surtout au niveau des régions temporo-frontales droites (1è et 3e lignes).

Fig. 9 - épisodes d'"activation" au cours desquels les ondes lentes périodiques déviennent moins régulières et s'accélèrent légèrement. La dissociation avec la courbe respiratoire est alors très nette. Parfois apparition de myogrammes plus ou moins rythmiques qui correspondent à des ébauches de mâchonnements ou de contractions faciales homolatérales (II). Les crises larvées qui persistent se développent à gauche.

Fig. 10 - autres exemples d'épisodes d'"activation", s'accompagnant d'une crise clinique franche en I et sans manifestations décelables en II (bien qu'il semble exister quelques manifestations motrices marquées par les myogrammes).

Fig. 11 - Evolution des ondes lentes périodiques au cours d'une même journée. Au milieu du fragment I, épisode d'"accélération" avec surcharge en petites activités rapides; il s'agit, sans doute d'une crise larvée (qui n'a plus d'effet suppressif sur la périodicité).

Fig. 12 - Vérification de l'authenticité des éléments recueillis, et, en particulier, élimination de l'interférence avec un artefact respiratoire. On provoque, à l'aide du respirateur une hyperpnée en oxygène (fragment I) au cours de l'apnée consécutive, les ondes lentes persistent (avec des variations de cadence, comme le montre le fragment II). Après une quinzaine de secondes, reprise de la respiration spontanée.

Fig. 13 - Administration de SUCCICURARIUM 1 min 40 sec. avant le fragment I Le respirateur est alors arrêté de façon transitoire; le rythme des accidents périodiques s'accélère alors passagérement (avec ébauche de crise électrique) puis ils reprennent leur fréquence préalable, bien avant que le respirateur soit rebranché (fragment II) et alors qu'il n'existe aucun mouvement respiratoire.

Fig. 14 - Aspect caricatural et immuable de la stéréotypie.

Fig. 15 - Il existe, ce jour là, des clonies de la commissure labiale droite (COM.D) et de l'orbiculaire des paupières gauches (ORB.G). L'électromyogramme correspondant montre qu'elles sont à peu près synchrones malgré leur topographie dissociée. Fragments de tracés obtenus avec diverses vitesses de déroulement pour montrer la relation des éléments recueillis au niveau cortical et des manifestations motrices. Celles-ci apparaissent toujours au même "moment" du complexe lent périodique.

Fig. 16 - Les myoclonies semblent favorisées par l'alcalose ventilatoire créée par le respirateur. Celui-ci sur le fragment I, a été débranché depuis 1 min. Le patient a repris sa respiration spontanée et l'on assiste à l'extinction des clonies (électromyogrammes recueillis sur les 5e et 6e dérivations).

Après 5 min, remise en marche du respirateur (fragment II); avec une latence d'une vingtaine de secondes, réapparition des myoclonies, au niveau de la commissure labiale droite d'abord, de l'orbiculaire des paupières gauche ensuite.

Fig. 17 - Evolution des complexes lents périodiques. Le 15.VI (fragment I) existent des secousses du biceps à droite; le 16.VI (fragment II) toute manifestation motrice à disparu.

Fig. 18 - Les ondes lentes périodiques se dégradent progressivement et sont réduites à une ondulation régulière d'émergence surtout bifrontale, deux jours avant le décès (fragment II).

Fig. 19 - Vingt quatre heures avant la mort (fragment I) on perçoit encore une encoche pointue périodique, généralisée, se reproduisant toutes les 3 à 4 secondes.

Le 20.VI (fragment II) stade nul complet

Fig. 20 et 21 - évolution récapitulative des complexes lents stéréotypés périodiques.

TROISIEME OBSERVATION

Madame SU... Françoise, 25 ans, sans profession.

Durée totale de la maladie : 17 février 1971 au 13 mars 1971.

Durée de la période "aiguë" : du 26 février 1971 au 13 mars 1971.

1 - Evolution clinique :

La malade fut hospitalisée au C.M.C. FOCH le 22 février 1971 pour anurie après septicémie post-abortum.

Les manoeuvres locales dataient du 17.2.71et s'étaient accompagnées de frissons, fièvre et métrorragies. Elle fut admise dans une clinique chirurgicale à Mantes. Une révisicn utérine fut pratiquée avec hémorragie locale abondante et hémostase difficile.

Les suites sont marquées par une fièvre à 40°C sans ictère et vraisemblablement un collapsus. Le traitement comporte : 24 M de Pénicilline et 40 M de Colimycine en six jours dont 13 M de colimycine le premier jour.

La diurèse chute progressivement dans les jours qui suivent et elle est adressée au C.M.C. FOCH pour anurie.

A son admission au C.M.C. FOCH le 22 février, tous les problèmes aigus paraissent passés. La malade a un bon aspect général, mais hyperhydratée hyponatrémique et en acidose métabolique. Elle est apyrétique et l'on note un herpès labial important.

Pose immédiate d'un shunt artério-veineux et sous l'effet de l'hémodialyse associée au Lasilix la diurèse reprend rapidement et la malade n'aura besoin que de deux séances d'hémodialyse.

Le 3e et le 4e jour, soit les 25 et 26 février, la température s'élève progressivement à 38°C sans cause infectieuse apparente et les hémocultures resteront d'ailleurs négatives.

Le 26 février lors d'un prélèvement de sang (50 ml) "crise convulsive" a début brachio-facial gauche. les circonstances de cet incident sont curieuses et ont fait, un instant envisager la possibilité d'une embolie gazeuse, hypothèse rejetée ultérieurement. Lors d'une manipulation au niveau du shunt artérioveineux pour prélèvement de sang ,arrêt brutal du débit sanguin et au même

moment, révulsion des globes oculaires et crise convulsive à début gauche, secondairement généralisée. Bradycardie extreme. On passe alors un flacon de sang dans la branche veineuse du shunt et en quelques secondes, récupération avec persistance d'une conscience plus ou moins lointaine : la patiente n'obéit pas bien aux ordres, parait mal les comprendre, regard errant, hagard.

Après la crise l'examen neurologique est normal, mais s'est installé un état qualifié de pseudo-hystérique. Maintien des attitudes d'allure catatonique, et dans les heures qui suivent survenue de cris et d'agitation. L'agitation s'aggrave, arrachement des draps, émission d'urines et de selles, cris forcenés.

Cette symptomatologie se modifie rapidement et en quelques heures s'installe une hypertonie en extension, des mouvements non coordonnées (de type plus ou moins myocloniques) des membres supérieurs en pronation; des secousses cloniques de la nuque et du tronc, et un coma II à III succède à cet état "convulsif". Signe de Babinski bilatéral.

Le coma nécessite l'intubation trachéale et la ventilation assistée. Ultérieurement une trachéotomie sera pratiquée.

Le Premier EEG à lieu le 26 février à 13 h 50.

Le 27 février, au lendemain de l'installation de l'épisode aigu, la malade est toujours dans un état de coma III. La nuque est souple, le LCR est normal(clair, non tendu, 2 éléments, albumine 1,20 g).

L'écho médian n'est pas dévié.

L'hyperthermie atteint 42°C et on constate des clonies permanentes des membres, du tronc et des paupières, et une déviation des yeux vers la gauche. Le signe de Babinski est bilatéral.

Devant l'évolution clinique et l'apparition à l'EEG d'activités lentes périodiques au niveau de la région temporale droite, le diagnostic d'encéphalite nécrosante est évoqué.

Au soit de ce 2e jour de coma III convulsif et hyperfébrile, une intervention décompressive sur le lobe temporal droit est pratiquée et une biopsie corticale faite. Le tissu temporal est mou, hémorragique, dans un état semble-t-il prénécrotique.Un traitement spécifique par l'Idoxuridine est institué à la dose de 250 mg/kg/jour et ce jusqu'au dernier jour, elle en recevra au total 18 g.

Le lendemain de l'intervention, le 28 février, on note une certaine amélioration. Apyrexie, disparition des myoclonies et coma stade II profond.

Par ailleurs l'état végétatif est satisfaisant. Amélioration EEG concomitante et notamment disparition de la périodicité.

Durant neuf jours l'état clinique va peu évoluer. Un discret allègement du stade de coma est même noté ; la réactivité se produisant pour des stimulations moins intenses et s'accompagnant de mouvements des membres. Les 6e et 7e jour après l'intervention la malade pourra même, par moments obéir à des ordres simples tels que ouvrir ou fermer les yeux et serrer la main. Normothermie persistante.

Le 8 mars, soit le 9e jour après l'intervention, réapparition de la fièvre à 38°C et le lendemain à 40°C. Parallèlement le niveau du coma s'approfondit à nouveau . Seule les stimulations violentes parviennent à déclencher une flexion du M.S.D. et une ébauche de réponse au M.S.G. et au M.C.D. L'hypertonie est remplacée par une hypotonie globale mais les R.O.T. sont encore présents. Le réflexe cutané plantaire qui depuis l'intervention ne se faisait en extension qu'à gauche est devenu indifférent.

Le 10 mars, le 3e jour de la réaggravation : diarrhée aiguë transitoire associée à une septicémie à Gram -. Le lendemain, 11 mars, le coma est toujours au même stade, mais une ne-te asymétrie est apparue : hémiparésie gauche. Les sécrétions trachéo§bronchiques sont devenues profuses, hématiques et très fluides.

Dans la nuit du 12 au 13 alors que l'état ne s'était pas amélioré les secrétions trachéo-bronchiques deviennent extraordinairement abondantes entraînant un encombrement broncho-pulmonaire et une hypoxie et ce, en dépit des aspirations répétées.

La malade décède dans un tableau de collapsus terminal. La famille s'est opposée à la vérification.

Il est à noter que l'interrogatoire de la famille a révélé que durant les 15 jours qui ont précédé la septicémie et l'anurie post abortum Mme SU.. aurait eu des hallucinations gustatives et olfactives mal précisées. Il n'y eut pas d'autres prodromes.

En résumé : apparition au décours d'une anurie post abortum d'un court état de mal convulsif à début brachio-facial gauche, suivi durant quelques heures de désordres psychiques simulant un état d'agitation hystérique. Puis s'installe, un coma III et une hyperthermie majeure à 42°C. Nette amélioration

clinique (normothermie, coma moins profond II, et disparition des clonies) et électrographique après intervention décompressive sur le lobe temporal droit et traitement par l'Idoxuridine.

Réaggravation secondaire clinique et électrographique 8 jours après l'intervention. L'aggravation sera progressive, La mort dans la nuit du 12 au 13 mars 1970 par collapsus, est la conséquence d'un encombrement broncho-pulmonaire invincible.

A noter préalablement un herpès labial, l'existence d'hallucinations gustatives et olfactives.

2 - Compte rendu histologique de la biopsie cérébrale (Pr. BRION)

- plages inflammatoires péri-vasculaires dans la substance blanche, sous forme de trainées irrégulières, lâches à prédominance lymphocytaire.

- prolifération microgliale éparse. Dans le cortex, satellitose importante péri-neuronale (autour des neurones normaux) et assez nombreux neurones pycnotiques. Aucune inclusion virale visible. Ni nécrose, ni gliose astrocytaire.

Conclusion : lésion d'allure inflammatoire compatible avec une encéphalite mais sans éléments pathognomoniques.

3 - Les cultures virales effectuées à partir du tissu cérébral broyé et du LCR sont restées négatives (Dr. CATHALA).

4 - Données élecgro-encéphalographiques (figures 22 à 40)

Le premier tracé date du 26 février jour d'entrée dans la phase aiguë par la symptomatologie pseudo-hystérique. Ils furent ensuite quasi quotidiens.

A - TRACES PRE OPERATOIRES

- le 26 février (13 h 50 - 14 h 45, fig. 22 et 23).

Grande agitation pendant toute la durée de l'examen, myogrammes hyperactifs. Toutefois le rythme cérébral est bien discernable et il se révèle profondément détérioré, ce qui infirme le diagnostic d'hystérie.

Il existe des "formes répétitives" mais elles ne seront reconnues que rétrospectivement. Elles sont constituées par des ondes lentes, amples, plutôt pointues dont l'émergence la plus nette se fait au niveau frontal (voir les 5 dérivations supérieures de la figure 22).

On perçoit, également des épisodes d'accélération des rythmes, intéressant surtout l'hémisphère droit et qui correspondent sans doute à des crises larvées.

Les grandes figures pointues que l'on voit par a illeurs sont des artefacts qui correspondent aux grandes secousses musculaires erratiques que la patiente présente alors.

Le 27 février(12 h 05 - 15 h 05, fig. 24,25 et 26).

1/ - Cette fois, périodicité et stéréotypies sont franches.

Sur un rythme de fond extrémement dégradé, ne comportant plus la moindre activité physiologique; un grand complexe lent di ou triphasique émerge périodiquement. Il se manifeste toutes les 2 à 3 secondes de façon généralisée, mais avec une prédominance droite, spécialement au niveau temporal (3e déviation à partir du haut des fragments I et II de la figure 24).

2/ - Par ailleurs, on enregistre plusieurs crises qui ne s'accompagnent que de manifestations cliniques frustes : papillottement palpébral, intermittent, avec déviation conjuguée des yeux vers la gauche (Dans l'intervalle des mouvements pendulaires lents des globes oculaires).

A l'EEG (fig. 25,I,II) les crises débutent au niveau de la région occipitale, sous forme de grandes pointes, puis de figures pointues de 4 c/s qui, après une vingtaine de secondes, se généralisent (l'amplitude des décharges paroxystiques reste cependant moindre à gauche). La crise dure 1 à 2 minutes, et c'est sur les régions postérieures droites qu'elle persiste le plus longuement.

La décharge paroxystique submerge les éléments périodiques; on les distingue encore à droite, pendant une trentaine de secondes, puis ils s'effacent complètement. Ils se rétablissent 10 à 15 secondes après la fin de la crise, et cela, d'abord sur l'hémisphère droit.

Parfois (fig. 26, I,II, 3e et 4e dérivations à partir du haut du fragment) il n'y a pas de véritable crise, mais des séquences de polypointes suivies d'une onde lente ou d'une courte ébauche de dépression, s'extériorisant elles aussi de façon plus ou moins périodique, sur la région occipitale droite.

Les possibilités réactionnelles du tracé sont très amoindries, du type coma III (mais il faut tenir compte de l'interférence des drogues, bromure, chloral ,hémineurine, alors administrés).

La biopsie cérébrale est pratiquée après cet EEG.

B - TRACES POST OPERATOIRES - PERIODE D'AMELIORATION CLINIQUE :

- Ler mars (12 h 55 à 14 h 20 et 18 h 30 à 19 h 35 fig. 27)

L'intervention et la mise en oeuvre de l'IDOXURIDINE datent de 2 jours.

Les crises "électriques" ont disparu complètement; les figures stéréotypées périodiques se sont également effacées.

On n'en perçoit qu'un reliquat très dégradé au niveau de la région temporale droite(flèches de la figure 27). Au même endroit, delta continu,très lent, polymorphe, correspondant au foyer opératoire.

Une certaine amélioration de l'électrogénèse est vue, par ailleurs bien que restant très pauvres, les rythmes sont un peu plus actifs avec présence d'ondes de 5 à 6 s/c, un peu plus nettes à gauche.

Les stimulations sonores, les appels n'ont aucun effet; les stimulations douloureuses entraînent, outre une réaction clinique cohérente (la main droite se dirige vers la zone pincée), une activation transitoire du tracé.

Le 2 mars (15 h 55 à 17 h 15 , fig. 28,I)

Le tracé dans son ensemble, est pauvre, de faible amplitude, sauf au niveau frontal et temporal droit où existe toujours une succession quasi ininterrompue de rythmes lents.

Au sein de cette perturbation se dégage de temps en temps une grande onde lente diphasique, de forme assez constante (flèches de la figure 28, I)
Il existe également des figures lentes se répétant régulièrement au niveau frontal (les deux premières dérivations) interférence avec des artéfacts oculaires ?

La réactivité reste très atténuée (la patiente aurait serré la main sur ordre avant l'examen, ce qui n'est plus reproductible pendant celui-ci).

Le 3 mars (15 h 50 à 17 h 20 fig. 28,II et 29) :

Atténuation du delta temporal droit et modulation du tracé plus nette que la veille, selon la variation de profondeur du coma.

La réactivité existe, franche lors des appels; les quelques figures périodiques résiduelles ne sont vues que dans les périodes de coma allégé (fig. 28,II, flèches). On les voit se transformer et plus ou moins s'atténuer lors de l'approfondissement : comparer sur la figure 29 le tracé de comma allégé (avec

myogrammes) recueilli à 16 h 10 et celui de coma approfondi vu à 17 h00.

Le 4 mars (15 h 30 à 16 h 55 - fig. 30)

L'amélioration clinique se confirme : la patiente est apyrétique, elle serre la main à la demande et présente des réactions coordonnées bilatérales à la douleur.

L'enrichissement des rythmes est certain, notamment au niveau de l'hémisphère gauche où se dessinent de petites oscillations régulières de 7 à 9 c/s.

Les variations "temporelles"sont nettes, distinguant bien les périodes de coma approfondi (fig. 30,I) et celles d'éveil (fig. 30,II) au cours des premières, on distingue un élément périodique diphasique, lent,mais qui, cette fois, apparaît sur la région frontale gauche(flèches du fragment I de la figure 30), au cours des secondes, cet élément disparaît tandis qu'apparaissent :

- à gauche, des ondes delta de 1 à 1 1/2 c/s, de tendance monomorphe (voir 2e et 6e dérivations à partir du haut, fragment II, fig. 30).

- à droite, des oscillations polymorphes temporo-frontales, avec émergence intermittente d'un élément pointu temporal (flèches du fragment II de la figure 30).

le 5 mars (15 h 35 à 18 h 05, figure 31).

L'amélioration de l'état neurologique se confirme, la patiente réagit violemment à quelques gouttes d'eau tombant sur son visage, fronce les sourcils, ouvre les yeux à la demande, mais ne montre aucune réaction à l'appel de son nom.

Pendant les périodes ou la malade repose, tranquille et semble dormir, il existe des séquences d'éléments pointus, de 5 à 6 c/s, apparaissant sur les régions temporo-frontales, plus amples à droite. De temps à autre, ébauche de petits épisodes de dépression généralisée du rythme cérébral (fig.31 I).

Lors de l'éveil qui se produit de façon brusque, après des stimulations répétées les oscillations de 5 à 6 c/s disparaissent,et le delta existant au niveau des régions temporo-frontales (des deux côtés) augmente franchement. Enfin, une encoche pointue pseudo périodique est retrouvée sur la région temporale droite (fig. 31,II, flèches).

Le 6 mars (11 h 20 à 12 h 35, fig. 32)

La malade obéit plus rapidement que la veille aux ordres simples : ouvre et ferme les yeux, serre la main. Il persiste un BABINSKI gauche.

A l'EEG, la différenciation veille-sommeil est bien marquée : lors du "sommeil" réduction de la composante delta au profit d'oscillations de 5 à 6 c/s Une figure lente diphasique se reproduit assez régulièrement au niveau frontal gauche (fig. 32,I, 2e dérivation) tandis que le tracé temporal de cet hémisphère est appauvri (fig. 32, I, 6e dérivation). L'"éveil" s'accompagne d'une recrudescence des figures les plus lentes du tracé, notamment à droite, et d'une amplification générale, des formes pointues, plutôt anarchiques, persistent au niveau frontal gauche; l'encoche pointue temporale droite est très dégradée (fig. 32,II, flèches).

C - PERIODE DE REAGGRAVATION

8 mars (11 h 25 à 12 h 50,fig33). Depuis le 7 la patiente est à nouveau fébrile (38°C). Elle réagit à la douleur, mais n'obéit plus aux ordres simples. Mâchonnements et clignottements des paupières. Encombrement trachéobronchique bilatéral, purulent, tachycardie à 120.

A l'EEG du 8 mars, les variations morphologiques ébauchant l'organisatinn d'une alternance veille-sommeil sont beaucoup moins nettes que précédemment.

Lorsque les yeux sont ouverts, grand delta de 1/2 à 1 c/s temporofrontal, parfois plus ample à gauche, encoches pointues temporales droites, augmentées, comparativement à celles obtenues le 6 mars (fig. 33,I,flèches).

Lorsque les yeux sont fermés et que la malade est laissée au calme les rythmes recueillis sont un peu plus variés, mais les changements sont frustes; des éléments pointus apparaissent sur les régions temporo-frontales, mais sans stéréotypie périodique véritable (fig. 33,II).

9 mars (15 h 15 à 16 h 25, figures 34 et 35)

Du point de vue clinique, coma II,III, plutôt hypotonique de façon diffuse et symétrique. Fièvre à 40°C.

On retrouve à l'EEG d'importantes variations temporelles, correspondant à l'allégement et à l'approfondissement du coma.

Le delta est prédominant dans le coma allégé, surtout à droite, avec des éléments pointus émergeant de ce côté en divers endroits, de façon généralement asynchrone, les plus nets sont parfois au niveau frontal (fig. 34, 1ère dérivation de chaque fragment).

Dans le coma approfondi, séquences de rythme, voisine de 6 c/s, s'extériorisant autour du vertex dans les régions rolandiques, bloqués par les stimulations sonores (fig. 35,II, 15 h 53). Des figures pointues temporales sont à nouveau observées (flèches de I et II, fig. 35), mais fort mal individualisées.

10 mars (15 h 30 à 16 h 55, figures 36 et 37)

Persistance d'un coma II, yeux le plus souvent en position haute et divergente, avec des mouvements pendulaires verticaux, de faible amplitude et lents.

Pendant l'EEG, les phases de "sommeil" sont rares, de nombreux soins étant prodigués à la patiente en cours d'examen. Celles qui apparaissent comportent des séquences plus ou moins extensives d'oscillations à 5 - 6 c/s régulières pointues au niveau frontal gauche (fig. 36,II, 16 h 00).

Hors de ces périodes, les myogrammes sont abondants; l'électrophorèse reste très dégradée, fortement pourvue en delta, surtout à droite. On distingue :

- quelques petites crises électriques se déroulant sur la région temporale droite, fait d'une succession d'oscillations de 8 à 9 c/s, durant 1 à 2 min (fig. 36, I, 15 h 35, voir la 3e dérivation).

- une accentuation de la composante pointue du tracé, à droite cela en divers endroits, les ondes pointues frontales étant les plus actives, notamment lorsque la patiente est stimulée (fig. 37, II, 16 h 40, après stimulation douloureuse, flèches).

Il y a donc, ce jour, une recrudescence de l'élément "irritatif" du tracé.

11 mars (12 h 20 à 13 h 40, fig. 38 et 39).

Come II et hémiparésie gauche. Discussinn d'une endocardite bactérienne tricuspidienne hémoptysie, diarrhée,

Dernier EEG .

En ce qui concerne la réactivité et les modulations temporelles, il n'y a pas d'aggravation du tracé. On voit, sous l'influence des stimulations ou spontanément, alterner des phase de grande lenteur (elles s'accompagnent,souvent, de myogrammes et correspondent aux épisodes "allégés") et des phases où existent de nombreuses oscillations de 5 à 6 c/s (coma approfondi).

Des éléments pointus, instables dans leurs formes et leurs lieux d'émergence, se distinguent lors des phases"d'éveil", on les voit par exemple

sur les régions postérieures ou au niveau frontal souvent accentués par les stimulations (fig. 39,I,13 h 10 : stimulation sonore : des éléments pointus postérieurs, se détachent sur un tracé de fond très appauvri, II 13 h 30 : re crudescence de figures pointues après un appel).

°
° °

La figure 40 résume l'évolution des éléments pointus lors des tracés successifs; leur forme stéréotypée périodique n'existe vraiment que dans la phase initiale de la maladie, les aspects les plus suggestifs se manifestant le 27.II (le même jour, des crises élecgro cliniques ou seulement électrique s'extériorisent à plusieurs reprises, d'abors occipitales, puis extensives, elles effacent de façon transitoire les anomalies périodiques).

Dans la période post opératoire à partir du 1er mars, la composante pointue se dégrade et n'est plus que faiblement perceptible, surtout entre le 4 et le 6 mars.

Elle devient plus évidente après le 8 mars, coïncidant avec la période d'aggravation clinique. Stéréotypie et périodicité, cependant restent assez mal différenciés. Les éléments pointus apparaissent en des endroits divers, plus souvent à droite et les figures les plus actives ont tendance à se déplacer vers les régions frontales.Il faut des enregistrements prolongés pour les observer et les plus nettes sont saisies à l'occasion de l'allégement des niveaux d'inconscience.

°
° °

Il est certain que la mort de cette patiente est imputable à un accident intercurrent et non à l'évolution de la maladie originelle, mais il est non moins douteux que celle-ci sans être à son stade ultime, était entrée dans une phase d'aggravation, lors du décès. Quant aux accidents hémorragiques et à la diarrhée, ils sont peut être liés à la médication.

L'UDOXURIDINE ne paraît donc avoir eu, dans ce cas que des effets transitoires.

oOo

TROISIEME OBSERVATION :

Fig. 22 - Premier EEG recueilli chez cette patiente; absence d'activité physiologiques, rythmes lents diffus. Certains de ces derniers ont des formes qui se répètent assez régulièrement,notamment sur les régions antérieures (les 5 dérivations supérieures).

Fig. 23 - Dès ce premier examen, des épisodes d'"activation" sont discernés (milieu de la figure) intéressant surtout les dérivations droites. Les figures pointues vues par ailleurs, sont vraisemblablement de grands potentiels d'action musculaires correspondant aux secousses présentées par la patiente.

Fig. 24 - Extériorisation des complexes lents périodiques. Aspects divers rencontrés le même jour. Existence d'une certaine prédominance (MYO = électromyogrammes parasites) droite, surtout temporale (3e dérivation à partir du haut de chaque fragment). Les rythmes intercurrents sont extrêmement dégradés.

Fig. 25 - Eclosion et déroulement d'une crise électrique. Elle nait au niveau occipital droit (fragment I, 3e et 4e dérivations) puis se généralise. C'est cependant à droite qu'elle reste le plus activé, surtout dans la période terminale du paroxysme (partie gauche du fragment II-).

Fig. 26 - autre type de manifestations paroxystiques se produisant le même jour : sur la droite du fragment I, des séquences de pointes, régulièrement reproduites, apparaissent au niveau occipital (3e et 4e dérivations). Il existe simultanément une petite "activation" globale.

Une certaine répercussion généralisée de ces figures sont saisie sur le fragment II (la totalité de l'épisode paroxystique a été prélevé et les 2 fragments se suivent sans interruption.

Fig. 27 - premier tracé post opératoire. Deux aspects évolutifs dans la même journée :

- les crises ont disparu,
- la "périodicité" s'est dégradée tout en n'étant pas tout à fait abolie, notamment sur la région temporale droite (flèches).

Fig. 28 - Les ondes lentes pointues périodiques sont très amorties. Elles s'effacent lorsque le coma s'approfondit et réapparaissent à l'allègement ; sur le fragment I ,après des bruits, sur le fragment II, lors d'un appel.

Il s'agit d'un coma réactif de type II.

Fig. 29 - Figures lentes, périodiques observées le même jour au niveau temporal droit (flèches) lors d'une phase de coma agité (fragment I) avec électromyogrammes actifs et dans une phase de coma tranquille (fragment II).

Fig. 30 - Dans les périodes calmes (fragment I-) les figures périodiques ne sont plus visibles à droite, mais émergence d'une onde lente pointue se répétant avec une certaine régularité en frontale gauche (2e dérivation, flèches).

Dans les périodes agitées (fragment II) réapparition d'une très vague périodicité temporale droite (flèches).

Fig. 31 - "Sommeil" sur le fragment I, remarquer les fuseaux d'ondes voisines de 5 à 6 c/s.

"Eveil" sur le fragment II avec d'intenses myogrammes. Quelques encoches pointues temporales droites (flèches) sont alors perçues.

Fig. 32 - "Sommeil" (fragment I) "eveil" (fragment II) ce dernier produit un renforcement important de la composante delta du tracé. Les figures lentes périodiques n'existent pratiquement plus (bien que ce soit encore de temps à autre, une grande onde diphasique au niveau frontal gauche (par exemple, fragment I,2e dérivation).

Fig. 33 - Période de réaggravation avec effacement partiel temporaire de la différenciation à l'EEG, effacement partiel temporaire de la différenciation veille (YO) sommeil (YF).Les encoches pointues sont redevenues un peu plus nombreuses sur la région temporale droite (fragment I, flèches).

Fig. 34 - Caractère erratique des encoches pointues. Elles s'extériorisent tantôt au niveau frontal droit (fragment I, première dérivation) tantôt en des régions diverses, de façon asynchrone.

En ce qui concerne les rythmes de fond, franche asymétrie (qui se retrouve plus ou moins clairement sur tous les tracés ultérieurs) ils sont plus lents, plus détériorés à droite, plus actifs à gauche.

Fig. 35 - ce même jour, existence de "fuseaux" faits d'ondes voisines de 5 c/s, liés aux phases de sommeil, interrompus par les stimulations sonores (fragment II) qui provoquent une lenteur avec dépression. Dans ces périodes, c'est au niveau temporal droit que des éléments pointus sont perceptibles (flèches).

Fig. 36 - Aspects évolutifs.

Sur le fragment I, on discerne au niveau temporal droit (3e dérivation) de petites crenelures régulières qui correspondent à une crise électrique locale. Elle se produit dans une phase d'"éveil", accompagnée par d'intenses myogrammes (Myo).

Sur le fragment II "sommeil", avec fuseaux et tracé alternant.

Fig. 37 - Ce même jour, en période d'"éveil" soutenu (avec myogrammes hyperactifs) on trouve en assez grande abondance des encoches pointues, surtout au niveau frontal droit (1ère dérivation de chaque fragment), mais aussi en d'autres régions. Le caractère "périodique" n'existe plus : l'émergence des figures pointues est disparate et diverse de forme, selon l'endroit.

Fig. 38 - Aspects des figures pointues selon les fluctuations du coma, qui sont, ici spontanées. Les figures pointues s'accentuent à l'"éveil", marqué par d'intenses myogrammes, surtout gauches. Elles apparaissent au niveau frontal droit (1ère dérivation de chaque fragment) ou au niveau postérieur droit (3e et 4e dérivations).

Fig. 39 - Aspects des éléments pointus selon le "niveau" de coma. Sur le fragment I, une stimulation sonore tire la patiente d'un niveau assez profond (au cours duquel existaient des "fuseaux" et des éléments extrêmement pointus au niveau frontal gauche : 2e dérivation); le tracé se ralentit alors et se déprime - surtout à droite, où apparaissent, en outre, des encoches pointues pseudo périodiques sur les régions postérieures (3e et 4e dérivations).

En II, étude de la réactivité dans une phase de COMA allégé (avec myogrammes actifs). L'appel renforce la proportion d'éléments pointus.

Fig. 40 - Schéma récapitulatif montrant l'évolution des figures pointues au cours de la maladie (les dérivations choisies correspondent sur tous les fragments non annotés à la dérivation temporo-occipitale droite pour les autres fragments, ont été retenues les régions où les figures pointues étaient le plus nette (voir 26.II, 9,10 et 11 III). A noter :

- le caractère périodique n'existe vraiment que le 26.II (fragment II)

- dans la période immédiatement post-opératoire (III, IV) important delta temporal droit, ultérieurement (VI, VII) tendance à la dépression des rythmes en ce même endroit. Les figures pointues ne sont plus que faiblement perceptibles.

- à partir du 9 (VIII, IX, X), une certaine recrudescence de la composante pointue, en diverses régions de façon non systématisée.

COMMENTAIRES

Les points communs de ces observations sont assez évidents, aussi bien dans leurs particularités cliniques que dans leurs données électroencéphalographiques, pour qu'il nous paraisse utile de les rappeler.

Les similitudes concernent surtout les deux premiers cas :identifiés à l'EH en référence ainsi qu'il a été dit, à une observation très semblable rapportée par GACHES et ARFEL (à paraître) et pour laquelle la microscopie électronique a fourni la preuve irréfutable de l'étiologie.

La troisième de nos observations n'est vraiment suggestive que dans ses temps initiaux qui reproduisent assez fidèlement les éléments les plus démonstratifs des deux premiers cas (formes stéréotypées périodiques, suppression de ces formes par les crises électriques). Son intérêt est de montrer le caractère éventuellement passager des figures évocatrices, leur dégradation et leur variabilité ultérieure, avec une certaine résurgence dans la période où la maladie semble s'aggraver.

l'EEG souvent a été considéré comme un examen qu'il est naturel de pratiquer dans une affection aiguë de l'encéphale mais, sans doute, la possibilité d'une figure suggestive d'un diagnostic étiologique a-t-elle été insuffisamment recherchée. Sa mise en évidence nécessite parfois des examens prolongés et leur répétition; l'intérêt d'EEG répétitifs apparaît clairement dans les 3 observations présentées, aussi bien pour montrer les transformations étonnantes que peut subir tout en se maintenant, la stéréotypie périodique, que la dégradation possible de ces aspects. Notons qu'ils se sont maintenus, chez les deux premiers patients, jusqu'aux stades ultimes de l'évolution, achevée par une extinction totale de l'électrogénèse. Ce tracé "nul" terminal (décrit également dans l'un des cas rapportés par J.S.L. MEYER et coll 1970) joint aux éléments cliniques typiques de "coma dépassée, correspond au développement croissant d'un oedème cérébral

obstructif de toute circulation afférente(contrôlé pour l'un des sujets par la scintigraphie au TECHNETIUM, l'angiographie carotidienne et vertébro§basilaire) et montre bien l'intérêt qu'aurait pu avoir un volet décompressif.

°

° °

Notre intention n'est pas d'aborder le vaste problème des activités périodiques que GACHES a récemment (1971) démembrées en "périodicités longues" et "périodicités courtes" (intervalles entre chaque complexe inférieur à 4 secondes) l'EH se rattachant assez constamment à la seconde variété; le mécanisme de cette stéréotypie périodique reste obscur, bien que certains prétendent le rattacher à la déafférentation plus ou moins extensive des formations neuronales du cortex (voir par exemple HOEFER et coll. 1963)

Nous n'avons pas non plus l'intention de discuter sa spécificité, niée justement par STORM Van LEEUWEN (1964) entre autres. Il est hors de doute que de telles répétitions périodiques peuvent apparaître dans des étiologies très diverses, encéphalitiques, encéphalopathiques, vasculaires, traumatiques et même tumorales.

La figure EEG en elle même celà est certain, ne peut établir le diagnostic. Notre seule intension est de dire que dans des contextes cliniques très particuliers elle contribue à le suggérer ou à l'étayer. Cet appoint n'est pas négligeable lorsqu'il s'agit d'une affection aussi grave que l'E.H. dont il importe de faire le plus précocement possible le diagnostic.

oOo

CONCLUSIONS

. Trois observations (d'évolution fatale) sont présentées, pour lesquelles le diagnostic d'Encéphalite Herpétique est fortement suggéré par divers ordres de faits, bien qu'aucune confirmation biologique n'ait pu être obtenue.

. Ces observations comportent des aspects électroencéphalographiques très semblables -et, montrant, aussi, de remarquables similitudes avec ceux décrits dans la littérature pour certains cas d'Encéphalites herpétiques prouvées. Les éléments essentiels en sont des complexes pointus, stéréotypés, périodiques, apparaissant notamment entre le 2e et le 15e jour de l'évolution, et s'extériorisant de façon préférentielle au niveau temporal.

. Ces éléments sont retrouvés dans nos observations.

Dans toutes trois, leur émergence a lieu de façon quasi-immédiate et leur développement extensif implique rapidement l'ensemble des régions explorées. Pour chaque cas, des particularités locales existent, des asymétries également, mais en un même point de la convexité cérébrale, le complexe périodique revêt immuablement les mêmes formes pendant de longues heures ou même plusieurs jours. Il existe un contraste frappant entre la dégradation profonde des rythmes de fond, dans certaines observations, et la possibilité de répétition "mécanique", inépuisable, de ces mêmes aspects.

Chez deux patients, les complexes stéréotypés périodiques se sont maintenus en se transformant jusqu'aux stades ultimes de l'évolution ; pour la troisième malade, les formes périodiques n'ont eu leur pleine expression qu'à la période initiale, se modifiant ensuite selon les phases de rémission ou d'aggravation de la maladie.

. Une donnée complémentaire a caractérisé l'Electroencéphalogramme de ces observations : l'effet suppressif des crises sur la périodicité, que ces crises soient électrocliniques ou seulement électriques. Ce phénomène se produit dans la phase où les manifestations convulsives sont le plus actives.

L'inhibition des complexes périodiques survient dès l'éclosion de l'épisode paroxystique et touche simultanément toutes les régions, même pour les crises d'expression localisée. Chez certains de nos patients ce même phénomène se reproduit de façon innombrable, avec quelques variantes morphologiques. Il se modifie dans l'évolution et s'estompe lors de l'atténuation des

crises - diversités temporelles justifiant la pratique d'examens prolongés et réitérés, si besoin, de façon pluriquotidienne.

Ces crises suppressives des complexes périodiques ne semblent pas avoir été notées dans les observations antérieurement publiées.

. L'objet de ce travail est de mettre l'accent sur la contribution de l'électroencéphalogramme (E.E.G.) dans le diagnostic parfois difficile d'une affection gravissime, souvent mortelle, pour laquelle se dessinent actuellement les espoirs d'une thérapeutique efficace. L'un des impératifs, pour celle-ci, est la précocité du diagnostic.

L'E.E.G., par les éléments distinctifs venant d'être décrits -(présence de complexes pointus, stéréotypés, périodiques ; suppression temporaire de ces complexes par les crises électrocliniques ou purement électriques)- peut participer à ce diagnostic dès la phase initiale de la maladie.

Il importe, cependant, de l'intégrer dans un cadre clinique précis et d'apprécier les aspects évolutifs par des enregistrements quotidiens ou pluriquotidiens prolongés.

. La présentation de ces cas peut orienter les études ultérieures vers la recherche d'entités électrocliniques de mieux en mieux définies et d'intérêt primordial, même si elles se bornent à n'être qu'évocatrices du diagnostic.

BIBLIOGRAPHIE

ADAMS J.H. ey W.B. JENNETT -

Acute necrotising encephalitis : a problem in diagnosis.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1967, 30 : 248.

BELLANTI J.A., G.H. GUIN, R.M. GRASSI et L.C. OLSON -

Herpes simplex encephalitis; brain biopsy and treatment with 5-iodo-2' deoxyuridine.
J. Pediatr. 1968, 72 : 266-275.

BENNETT D.R., G.M. ZURHEIN et T.S. ROBERTS -

Acute necrotizing encephalitis. A diagnostic problem temporal lobe disease. Report of three cases.
Arch. Neurol. 1962, 6 : 96-113.

BESTEL B. -

Encéphalite herpétique.
Gaz. Med. Franç. 1970, 77 : 4755-4762.

BERGOUIGNAN M., J. JULIEN et Cl. VITAL -

Les encéphalites nécrosantes "aiguës" de l'adulte; mise en évidence du virus herpétique au microscope électronique.
Rev. Neurol. 1967, n° 4, 117 : 589-594.

BLACKWOOD W., DUDGEON J.A., NEWNS G.H. et B.M. PHILLIPS -

Case of encephalitis due to herpes simplex.
Brit. Med. J. 1966, 1, : 1519-1521.

BREEDEN C.J., T.C. HALL, et H.R. TYLER -

Herpes simplex encephalitis treated with systemic 5-iodo-2'deoxyuridine.
Ann. Int. Med. 1966, 65 : 1050-1056.

BRIHAYE J.

Etude des encéphalites herpétiques et des encéphalites nécrosantes aiguës.
Acta. Neurol. Psychiat. Bel. 1959, 59 : 1-114.

BUCKLEU T.F. et F.O. MAC CALLUM -

Herpes simplex virus encephalitis treated with idoxuridine.
Brit. Med. J. 1967, 2 : 419-420.

CALABRESI P.

Current status of clinical investigations with 6-Azauridine, 5-iodo2'deoxyuridine, and related derivations.
Cancer Res. 1963, 23 : 1260-1267.

CARMON A., A. BEHAR et Z.J. BELLER. -

Acute necrotizing hemorrhagic encephalitis presenting clinicallys as a space-occupying lésion.
A clinico-pathological study of six cases. J. Neurol. Sci. 1965, 2 : 328-343.

COBB W. et D. HILL -

Electroencephalogramm in subacute progressive encephalitis.
Brain 1950, 73 : 392-404.

DRACHMAN D.A. et R.D. ADAMS -

Herpes simplex and acute inclusionbody encephalitis.
Arch. Neurol. 1962, 7 : 45-63.

EVANS A.D., O.P. GRAY, M.H. MILLER, E.R. VERRIER JONES, R.D. WEEKS et C.E.C. WELLS -

Herps simplex encephalitis treated with intravenous idoxuridine.
Brit. Med. J. 1967, 2 : 407-410.

GACHES J. -

Activités périodiques en E.E.G.
Rev. E.E.G. Neurophysiol. 1971, I, 1 : 9-33.

GREENFIELD J.G. -

Encephalitis and encephalomyelitis in England and Wales during the last decade.
Brain 1950, n° 2, 73 : 141-166.

HALPERN S.E., C.W. SMITH et V.FICKEN -

99 m . To brain seanning in herpes virus type I encephalitis.
J. Nucl. Med. 1970, 11 : 548-550.

HERMANN E.C. -

Plaque inhibition test for detection of specific inhibitors of DNA containing viruses.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1961, 107 : 142-145.

LEIDER W., R.L. MAGOFFIN, E.H. LENNETTE et L.N.R. LEONARDS -

Herpes simplex virus encephalitis. Its possible association with reactivated latent infection.
New Engl. J. Med. 1965, 273 : 341-347.

LERNER A.M., E.J. BAILEY et D.C. NOLAN -

Complement-requiring neutralizing antibodies in herpesvirus hominis encephalitis.
J. of Immunology 1970, n°3, 104 : 607-615.

LINE D. et G. POOLE -

Acute necrotizing encephalitis.
Brit. Med. J. 1968, 54.

MAC CALLUM F.O., J.M. POTTER et D.H. EDWARDS -

Early diagnosis of herpes simplex encephalitis by brain biopsy.
Lancet 1964, 2 : 332-334.

MAC KEE A.P., J.D. HUDSON, J.KIMURA et W.F. MAC CORMICK -

Herpes simplex encephalitis.
Southern Med. J. 1968, 61 : 217.

MARSHALL W.J.S. -

Herpès simplex encephalitis treated with idoxuridine and external decompression.
Lancet 1967 , 2 : 579-580.

MEYER J.S., R.B. BAUER, V.M. RIVERA-OLMOS, D.C. NOLAN et A.M. LERNER -

Perpesvirus hominis encephalitis. Neurological manifestations and use of idoxuridine.
Arch. Neurol. 1970, 23.

MILLAR J.H.D. et A. COEY -

The EEC in necrotizing encephalitis.
EEG, Clin. Neurophysiol. 1959, 11 : 582-585.

MILLER J.K., F. HESSER et V.C. TOMPKINS -

Herpes simplex encephalitis.
Report of 20 cases. Ann. Int. Med. 1966, 64 : 92-103.

MORGAN C., ROSE M.H., HOLDEN M. et JONES P.E.-

Electron microscopic observations on the development of herpes simplex virus.
J. Exp. Med. 1959, 110 : 643-656.

NOLAN D.C., M.M. CARRUTHERS et A.M. LERNER -

Herpes virus hominis encephalitis in Michigan. Report of thirteen cases, including treated with idoxuridine.
New. Engl. Med. J. 1970, 282 : 10-14.

PIERCE N.F., B. PORTNOY, N.E. LEEDS, R.L. MORRISON et P.F. WEHRLE -

Encephalitis associated with herpes simplex infection presenting as a temporal-lobe mass - Report of 2 cases with survival.
Neurol. 1964, 14 : 708-713.

RAPPEL M. et J. BRIHAYE -

Traitement de l'encéphalite nécrosante herpétique par l'idoxuridine.
Rev. Neurol. 1969, 121 : 93-100.

RADERMECKER J.a) -

Diagnostic clinique et électroencéphalographique de l'encéphalite nécrosante aiguë. Son intérêt comme détermination inflammatoire sur les formations rhinencéphaliques.
Rev. Neurol. 1956, 95 : 576-584.

RADERMECKER J.b) -

Systématique et électroencéphalographie des encéphalites et encéphalopathies.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. Suppl.N° 5 - Masson 1956.

RADERMACKER J.a), J.FLAMENT, G.C. GUAZZI et C. TROCH -

Encéphalite nécrosante aiguë avec survie sans séquelles neuro-psychiatriques graves.
Rev. Neurol. 1962, 106 : 595-603.

RADERMACKER J.a), J.C. GAUTIER, G.C. GUAZZI et F. LENS -

L'encéphalite nécrosante aiguë - A propos des difficultés du diagnostic.
Acta Neurol. Belg. 1962, 62 : 339-359.

SMITH M.G., E.H. LENNETTE et H.R. REAMES -

Isolation of the virus of herpes simplex and the demonstration of intranuclear inclusions in a case of acute encephalitis.
Amer. J. Path. 1941, 17 : 55-68.

STORM VAN LEEUWEN W.

Electroencephalographical and Neurophysiological aspects of subacute sclerosing leuco-encephalitis.
Psychiat. Neurol. Neurochir., 1964, 67 : 312-322.

UPTON A. et J. GUMPERT -

Electroencephalography in the diagnosis of herpes simplex encephalitis.
Lancet 1970, 1 : 650-652.

VAN BOGAERT L., J. RADERMECKER et J. DEVOS -

Sur une observation mortelle d'encéphalite aiguë nécrosante (sa situation vis-à-vis du groupe des encéphalites transmises par arthropodes et de l'encéphalite herpétique)
Rev. Neurol. 1955, n° 5, 92 : 329-356.

WINTGENS M., M. REZNIK et J. BONNAL -

Observation d'une encéphalite nécrosante aiguë avec survie.
Travail présenté à la Société de Neurologie le 26 Novembre 1966.

Vu, le Président de Thèse

M. le Professeur FRITEL

Vu, le Doyen de la Faculté

PARIS OUEST

M. le Professeur GROSSIORD

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET